

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

THÈSE

654

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

FAUVE, née Louise HOVHANNESIAN

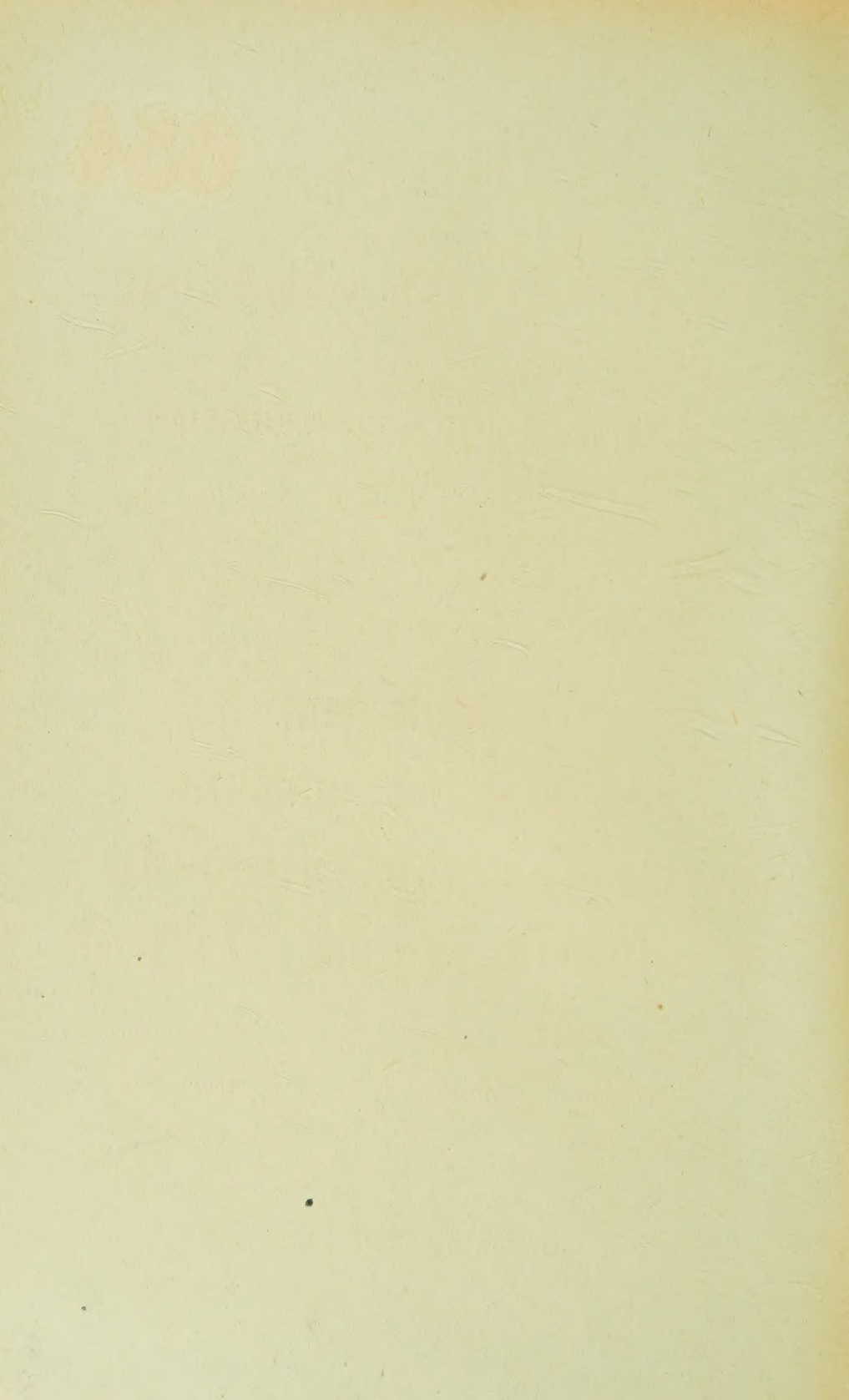
Née le 18 Septembre 1930, à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

**Le traitement
des infections urinaires
par un nouveau sulfamide :
la sulfaméthopyrazine : 7522 RP**

Président : Monsieur B. FEY, Professeur

LIBRAIRIE ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2
PARIS - VI°



ANNÉE 1959

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

FAUVE, née Louise HOVHANNESSIAN

Née le 18 Septembre 1930, à PARIS

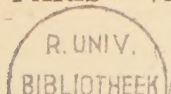
Présentée et soutenue publiquement le

Le traitement des infections urinaires par un nouveau sulfamide : la sulfaméthopyrazine : 7522 RP

Président . Monsieur B. FEY, Professeur

LIBRAIRIE ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

PARIS - VI°



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BROCO (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRE (R.), DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (C.), LEVY-SOLAL (E.), LHERMITTE (J.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCOQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MULON (P.), OLIVIER (E.), RICHET (C.), STROHL (A.), TANON (L.), VELTER (E.).

Doyen Léon BINET
Membre de l'Institut.
Assesseur Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales	QUENU (J.)
	MENEGAUX (G.)
	GOSSET (J.)
	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DE GAUDART
	D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNK-BRENTANO
	(P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
	GENNES (L. de)
	JUSTIN-BESANÇON
	(L.)
Cliniques médicales	BARIETY (M.)
	SOULIE (P.)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	RADOT (L.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DEROT (M.)
	PETIT-DUTAILLIS
	(D.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	N...
	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J.)

Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	
Hygiène et médecine préventive	
Médecine du Travail	
Médecine légale	
Parasitologie	
Pathologie chirurgicale	
Pathologie exotique	
Pathologie expérimentale et comparée	
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	
Pathologie médicale	
Pathologie et thérapeutique générales	
Pharmacologie et matière médicale	
Physiologie	
Physiologie (chaire à titre personnel)	
Physique médicale	
Radiologie médicale	
Technique chirurgicale	
Thérapeutique	

MM.
 DEPARIS (M.)
 TURPIN (R.)
 JOANNON (P.)
 DESOILLE (H.)
 PIEDELIEVRE (R.)
 GALLIARD (H.)
 COUVELAIRE (R.)
 LAVIER (G.)
 LENEGRE (J.)
 MERKLEN (F.-P.)
 N...
 GARCIN (R.)
 CHEYMOL (J.)
 BINET (L.)
 BARGETON (D.)
 DOGNON (A.)
 DESGREZ (H.)
 PATEL (J.)
 BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.	
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.) GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.), pr. s. ch.
Anatomie pathologique	BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	NEVOT (A.), pr. s. ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.) DESGREZ (P.), pr. s. ch.
Biochimie médicale ...	OLONOSKI (J.), m. conf. SCHAPIRA (G.), m. conf.
Biologie médicale	BOURLIERE (F.), m. conf.
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie.	DUPERRAT (B.)
Electro-radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)
Embryologie	TUCHMANN- DUPLESSIS (H.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) COUJARD (R.), pr. s. ch.
Histologie	MARois (M.)
Hydrologie	RACADOT (J.) CORNET (A.) BOYER (J.), pr. s. ch.
Hygiène	CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses .	BASTIN (R.) DUPONT (V.) DEROBERT (L.), pr. s. ch.
Médecine légale	HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail ..	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)

MM.	
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BREGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-Rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.) BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.), agr. per. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie chirurgicale.	SCHNEIDER (J.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÆPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHTET (G.)
Pathologie exotique ..	AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf.
Pathologie expérimentale	CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.)

	MM.		MM.
Pathologie médicale ..	FREZAL (J.)	Physiologie	{ PARROT (J.), pr. s. ch.
	HOUSSET (E.)		DEJOURS (P.)
	LAROCHE (Cl.)	Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf.
	LESOBRE (R.)	Pneumo-Phthisiologie ..	KREIS (B.)
	MACREZ (C.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	NICK (J.)	Psychiatrie infantile ..	DUCHE (D.)
Pédiatrie- Puériculture	PEQUIGNOT (H.), m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	ROYER (P.)	Stomatologie	CERNEA (P.)
	WOLFROMM (R.)		CHAPUT (Mme A.), m. conf. agr.
	JOSEPH (R.)		GRELLET (M.)
Pharmacologie	MANDE (R.)	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
	MOZZICONACCI (P.)		LAMOTTE (M.)
	POLONOVSKI (C.)	Urologie	QUENU (L.)
	ROSSIER (A.)		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT :

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale ..	ABOULKER (P.)	Clinique neuro- rhumatologique	SEZE (S. de)
	AMELINE (A.)	Clinique obstétricale ..	GRASSET (J.)
	HUGUIER (J.)		LEPAGE (F.)
	LEGER (L.)		MAYER (M.)
	OLIVIER (C.)		MERGER (R.)
	PADOVANI (P.)		RAVINA (J.)
Clinique médicale	POILLEUX (F.)	Clinique ophtalmologi- que	DESIGNES (P.)
	ROUX (M.)		OFFRET (G.)
	VERNE (J.-M.)	Clinique oto-rhino- laryngologique	MADURO (R.)
	HAGUENEAU (J.), pr. s. ch.	Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
	BOUDIN (G.)	Clinique psychiatrique.	BARUK (H.)
	CONTE (M.)	Clinique urologique ...	KUSS (R.)
	DOMART (A.)		
	MILLIEZ (P.)		
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM. HAUDUROY (P.), Pr. s. ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.), Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.), Pr. s. ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlles CHAINTREUIL (G.), HURE (A.)
Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.) GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.)
	Mlles LAURENT (H.)
	LE NOIR (G.)
	QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Qu'ils trouvent ici le témoignage de
ma grande admiration et de ma profonde
affection.

A MON MARI

LE DOCTEUR ROBERT FAUVE

A MON FILS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNARD FEY

Professeur de Clinique urologique
Membre de l'Académie de Médecine
Membre de l'Académie de Chirurgie

Qui a bien voulu nous faire l'honneur
de présider cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RENÉ KUSS

Chirurgien des Hôpitaux

En le remerciant de la bienveillance
qu'il nous a témoignée.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN-PAUL ROBERT

Assistant à l'Hôpital Saint-Joseph

Vous avez bien voulu, Monsieur, nous accueillir dans le service d'urologie de l'Hôpital Saint-Joseph où nous avons pu bénéficier de votre enseignement pendant plus d'un an.

Vous nous avez guidée et conseillée tout au long de ce travail.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de nos plus vifs remerciements.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MATHIEU

Assistant de consultation à l'Hôpital Cochin

En le remerciant de nous avoir permis
d'assister à ses consultations, et de l'aide
qu'il a bien voulu nous apporter en
toutes circonstances.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JAVELIER

En le remerciant de la confiance qu'il
a bien voulu nous faire et de l'aide qu'il
nous a apportée dans notre travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. DEPARIS
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux

En témoignage de notre profond
respect et de notre très grande admiration.

INTRODUCTION

Si, à la suite de l'ère pastoriennne les agents responsables des maladies infectieuses furent déterminés, il fallut attendre près d'un demi-siècle pour disposer d'une arme thérapeutique efficace à leur égard. Certes, les sérums, les vaccins (découvertes essentiellement françaises) permirent et permettent encore de juguler certaines épidémies, mais il s'agit là d'une thérapeutique essentiellement prophylactique, d'une thérapeutique collective et limitée en tout cas à certaines infections.

Aussi peut-on dire que la majorité des infections, à cocci par exemple, restait encore en 1935 une des hantises du clinicien appelé non à prévenir mais à guérir.

Lorsqu'en 1935 les premiers résultats cliniques de la sulfamidothérapie furent connus, grand fut l'espoir des cliniciens. L'espoir de stériliser un organisme des germes qui l'infectent devait être transformé en certitude par la découverte de la pénicilline et des autres antibiotiques dix années plus tard. Ainsi en 20 ans, la thérapeutique des maladies infectieuses devait subir un bouleversement que peu de spécialités médicales connaissent.

Mais parallèlement à la naissance de nouveaux antibiotiques, apparaissent de nombreux germes résistants qui, s'ils inquiètent le monde médical, doivent également l'amener à considérer les antibiotiques et sulfamides nouveaux, puisque ce sont justement eux qui lui permettront de lutter efficacement contre les « germes d'avenir » (CHABERT).

C'est précisément un de ces sulfamides nouveaux, la sulfaméthopyrazine, que nous avons été amené à étudier. Il fera l'objet de ce travail.

Cette étude est divisée en quatre parties :

— La 1^{re} fait une étude pharmacodynamique et expérimentale de la sulfaméthopyrazine.

— La 2^e rappelle brièvement ce que sont les infections urinaires et ce qu'était leur traitement.

— La 3^e partie est consacrée à notre étude personnelle portant sur 100 cas d'infections urinaires traitées par la sulfaméthopyrazine.

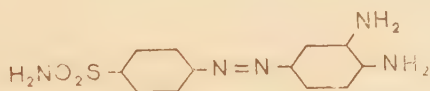
— La 4^e s'attache à la comparaison de nos propres résultats à ceux des nombreux auteurs qui ont étudié ce nouveau sulfamide.

HISTORIQUE

Découverte des sulfamides

Il est certain que la chimiothérapie n'aurait pas connu un essor si prodigieux sans la découverte des propriétés, révolutionnaires pour l'époque, des sulfamides. Mais, bien que la découverte de leurs propriétés remonte à 1935, les travaux réalisés pour le traitement des trypanosomiasés, longtemps avant, devaient logiquement conduire à la découverte des sulfamides. En effet, la mise en évidence des propriétés trypanocides du trypano rouge par ERLICH, de celles de l'afridol violet par NICOLLE et MESNIL mirent en évidence du moins, le croyait-on, l'importance du groupement azoïque — N = N

Le groupement azoïque se retrouve également dans un composé synthétisé par MIETZSCH et KLARER en 1932 [48 a] et expérimenté par DOMAGK = la sulfamidochrysoïdine [20 a].



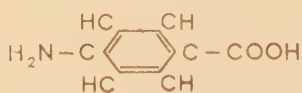
Sulfamidochrysoïdine

L'activité antistreptococcique constatée chez la souris fut confirmée en clinique. Mais ce composé a une activité limitée au streptocoque et, fait surprenant, il se révèle inactif *in vitro*. Comment dans ces conditions pouvait-il exercer ses propriétés antistreptococciques ? Était-ce par une exaltation des défenses naturelles de l'organisme, ou y avait-il une modification de sa structure chimique ? Il devait être réservé à une équipe de savants français de le démontrer.

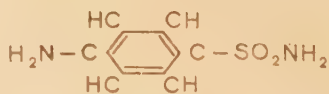
Mode d'action

En 1935, J. TRÉFOUEL, Madame J. TRÉFOUEL, J. NITTI, F. BOVET et D. BOVET [78 a] mirent en évidence le mode d'action de la sulfamidochrysoïdine. Ces auteurs montrèrent que dans l'organisme, la molécule est réduite, scindée en deux, la partie active étant le p. amino-phényl sulfamide [78 a]. Ce corps, le 1.162 F fut appelé couramment Sulfamide.

Ce composé se révéla actif tant *in vivo* qu'*in vitro* et son spectre d'action est très étendu. Mais comment agit-il sur les germes infectieux ? Ce sulfamide comme ses dérivés se montre bactériostatique : il ne tue pas le germe, il inhibe ou retarde sa reproduction. Sans entrer dans le détail des nombreux travaux qui ont conduit à la découverte du mécanisme intime de l'activité bactériostatique des sulfamides, on peut schématiquement résumer celle-ci comme suit. L'acide para-aminobenzoïque serait pour toutes les bactéries, un métabolite essentiel de la synthèse du protoplasme bactérien. Or, cet acide diffère du p. aminophénylsulfamide par le remplacement du groupement SO_2NH_2 par un carboxyle COOH .



Acide para-amino-benzoïque



Amino-phényl-Sulfamide

Cette parenté chimique, doublée d'une affinité commune pour certains systèmes enzymatiques du métabolisme bactérien pourrait alors expliquer par action de masse l'action antagoniste du sulfamide. A une concentration supérieure à l'acide para-aminobenzoïque dans la cellule bactérienne, le sulfamide prendrait sa place, mais n'étant pas un métabolite, il bloquerait un des chaînons du métabolisme bactérien et par suite la multiplication des germes.

Applications cliniques.

La sulfamido-chrysoïdine et la p. amino-phynyl sulfamide furent rapidement utilisées avec succès dans tous les pays.

Par substitution chimique sur les groupements amide, amine de restes hétérocycliques, de groupements aliphatiques, de groupements aromatiques, furent créés de nombreux dérivés sulfamidés dont quelques-uns sont encore utilisés aujourd'hui.

Si l'avènement des antibiotiques a rétréci la place des sulfamides dans la thérapeutique anti-infectieuse, l'emploi parfois abusif de ceux ci devait permettre le développement de germes antibio-résistants, sulfamido-sensibles qui permettent aujourd'hui à la thérapeutique sulfamidée de reconquérir une faible partie de la place qu'elle occupait avant l'utilisation de la pénicilline.

Malheureusement l'utilisation des sulfamides n'est pas toujours sans danger et dans une revue récente, LEHR [44] a montré que le clinicien doit toujours veiller à l'apparition d'accidents qui sont d'autant plus fréquents et plus graves, que la dose administrée est plus grande. Et comme le résultat thérapeutique dépend du degré d'imprégnation de l'organisme par le sulfamide, l'efficacité du traitement se heurte à un obstacle dangereux. De plus l'élimination en général rapide, des composés sulfamidés demande un renouvellement fréquent des doses et entraîne par là un inconvénient supplémentaire. Aussi l'intérêt des sulfamides peu toxiques, s'éliminant lentement, dont l'administration précise se fait à intervalles plus éloignés doit retenir l'attention du clinicien.

Il semble justement qu'un nouveau sulfamide : le p. amino-benzène sulfamido-3 méthoxy-6 pyridazine réponde à ces qualités. C'est ce nouveau composé qui fera l'objet de ce travail.

PREMIERE PARTIE

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE ET EXPERIMENTALE DE LA S.M.P.

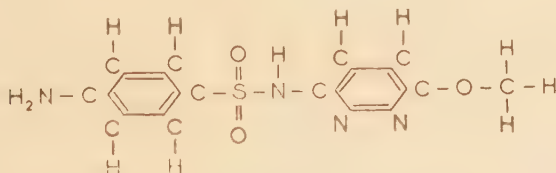
PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

DU P. AMINOBENZENE SULFAMIDO-3 METHOXY-6 PYRIDAZINE

Découverte

En 1956 fut réalisée par J.-M. CLARK, J.-P. ENGLISH, G.-R. JANSEN, H.-W. MARSON, MM. ROGERS et W.-E. TAFT la synthèse d'une série de sulfamidopyridazines dont fait partie la sulfamido-3 méthoxy-6 pyridazine ou sulfamothépyrazine [17].

La même année T.-H. MAREN et E. MAYER étudièrent les propriétés chimiques, pharmacologiques, bactériologiques de la sulfaméthopyrazine, que nous écrirons désormais S.M.P. [29]. Ce sont ces propriétés qui ont permis l'utilisation thérapeutique de la S.M.P. : elles seront étudiées maintenant.



P. aminobenzène sulfamido-3 méthoxy-6 pyridazine

Propriétés physico-chimiques

I. — Poids moléculaire :

Il est de 280,30.

Sans être aussi réduit que celui du p. aminophénylsulfamide, la molécule est suffisamment réduite pour permettre ainsi une diffusion rapide ; puisque la diffusion d'un sulfamide est en grande partie fonction de la grosseur de sa molécule.

II. — Aspect :

C'est une poudre cristalline de couleur très légèrement jaunâtre, inodore dont le point de fusion est de 181-182° C.

III. — Solubilité :

La S.M.P. est *insoluble* : dans l'eau, le chloroforme, l'éther, le benzène.

La S.M.P. est *soluble* : dans l'éthanol : 1 g. dans 200 ml., le méthanol et l'acétone : 1 g. dans 50 ml., la diméthylformamide : 1 g. dans 1 ml.

Le rôle du pH : Il a été étudié par ROEPKE, MAREN et MAYER en tampon acétate à 37°5 tant pour la S.M.P. que pour sa forme acétylée [65]. Les résultats sont résumés dans le tableau I en mg./100 ml.

TABEAU I

pH	S. M. P.	S. M. P. acétylée
5	110	35
6	120	
6,5	147	
7		40

Les variations dans une marge plus large de pH ont été étudiées par NEIPP et MAYER [50 a] (fig. 1).

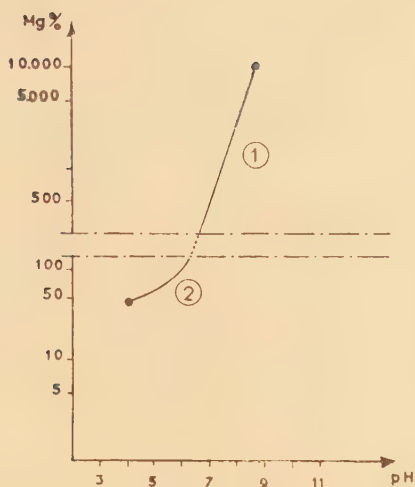


Fig. 1. — Variations de la solubilité en fonction du pH.
à $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.

1. — En solution NaOH.

2. — En solution citrate-phosphate.

IV. — Dosage :

La S.M.P. comme les autres sulfamides est dosée par la majorité des auteurs cités dans ce travail par la méthode de BRATTON et MARSHALL [12]. Cette méthode ainsi que nous le verrons par la suite ne peut être considérée comme la technique la plus valable pour le dosage de la S.M.P.

Ces propriétés n'autorisent pas à penser que la S.M.P. soit un sulfamide particulièrement intéressant. Par contre la pharmacodynamie expérimentale plus riche d'enseignement est ainsi plus riche d'espoir.

PHARMACODYNAMIE EXPERIMENTALE

Cet aspect des propriétés de la S.M.P. a été initialement étudié par T.-H. MAREN et E. MAYER [49]. Depuis de nombreux travaux sont venus confirmer ou augmenter les premiers résultats. Ce sont ces résultats qui feront l'objet de ce chapitre.

Absorption

I. — LA VOIE INTRA-VEINEUSE :

Les voies couramment utilisées sont les voies orales et intra-veineuses. Mais puisque la voie intra-veineuse permet une arrivée directe de la S.M.P. dans la circulation nous ne rappellerons que les posologies administrées le plus couramment chez les différents animaux d'expérience [49].

Chien : 160 mg. par kg de poids corporel.

Rat : 160

Souris : 150

Lapin : 120

II. — LA VOIE ORALE :

Le mode d'absorption a surtout été utilisé chez le chien à des doses variant entre 50 et 200 mg/kg. le plus souvent en une prise unique.

Au niveau de la barrière intestinale, la S.M.P. est absorbée en totalité. L'existence d'une teneur importante de la bile en S.M.P. assure par l'intermédiaire du cycle entéro-hépatique une présence constante du sulfamide dans l'intestin en dehors des prises orales.

Que l'absorption soit orale ou intra-veineuse, rapidement apparaît dans le sang une sulfamidémie importante.

Circulation

I. — SULFAMIDÉMIE EN FONCTION DE LA DOSE :

Chez le chien, ROEPKE, MAREN et MAYER [65] ont montré que pour des doses orales uniques de 50, 100 et 200 mg. le maximum de concentration est obtenu entre 4 et 8 heures après l'administration, ainsi que le montre la figure 2.

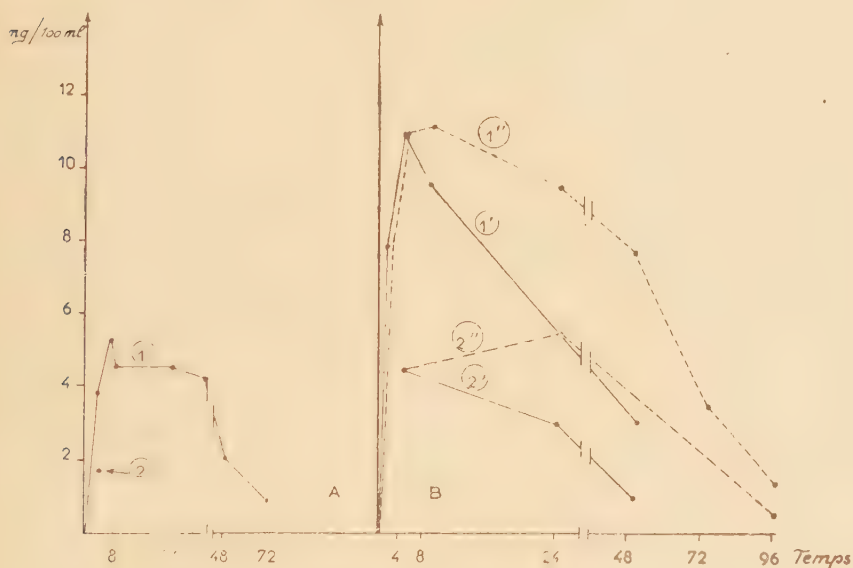


Fig. 2. — Concentration de S.M.P. dans le sang et le L.C.R. des chiens après une dose unique.

A. — dose 50 mg/kg 1 sang
2 L.C.R.

B. — dose 100 mg/kg 1' sang
2' L.C.R.

dose 200 mg/kg 1'' sang
2'' L.C.R.

II. — DURÉE DE LA SULFAMIDÉMIE.

La même figure montre que la persistance de la S.M.P. à un taux important est de 48 heures pour une dose de 50 mg. et de 72 heures pour des doses de 100 à 200 mg. Pour cette dernière dose, il faut remarquer que 18 heures après l'absorp-

tion la sulfamidémie représente 70 % de la concentration maxima.

III. — RÉPARTITION DE LA S.M.P. DANS LE SANG.

S.M.P. et érythrocytes.

Etant donné l'affinité connue des érythrocytes pour de nombreuses substances, il était logique de se demander si la S.M.P. se fixait sur les hématies, et ce dans quelle proportion. ROEPKE, MAREN et MAYER ont étudié chez 4 chiens la répartition de la S.M.P. entre plasma et érythrocytes après des doses de 40 à 160 mg./Kg. et à des heures différentes [65]. Les résultats sont résumés dans le tableau II.

TABLEAU II

Chien	Dose mg/ kg/j	Heure après dernière dose	Hémato- crite	Concentration S.M.P. mg./100 ml.			Taux de S.M.P. cellule/ plasma
				Sang total	Plasma	Erythro- cytes	
1	40	4	52	6,2	10,4	2,3	0,22
2	40	4	50	7,4	12,1	2,7	0,22
3	100	4	46	17,6	23	11,3	0,49
		24	44	6,1	8,6	3	0,35
4	160	4	49	33,1	41,8	24,7	0,59
		24	46	15	19,7	9,5	0,48

Il existe donc une fixation érythrocytaire de la S.M.P. fixation qui est proportionnelle à la dose injectée.

S.M.P. et protéines plasmatiques :

Nous avons vu que pour des doses différentes chez le chien il existe toujours une proportion importante de S.M.P. plasmatique. Cette S.M.P. est-elle libre ou liée aux protéines plasmatiques ? ROEPKE, MAREN et MAYER [65] ont montré chez deux chiens que la proportion de S.M.P. liée est au maximum de 72 % et au minimum de 51 %. Bien que ces résultats ne puissent être considérés comme définitifs on peut dans les 2 cas étudiés (tableau III) remarquer que le pourcentage de S.M.P. liée varie en sens inverse de la concentration plasmatique du sulfamide.

TABLEAU III

CHIEN	Concentration de S.M.P. en équilibre en 100 mg./100 ml.				Liaison en % de la drogue dans le Plasma
	plasma	Dyalisat	Eau plasmatique	S.M.P. liée	
1	1,91	0,57	0,54	1,37	71
	20	9,6	9,1	10,9	54
2	0,92	0,27	0,26	0,66	72
	1,55	0,47	0,45	1,10	71
	2,90	0,90	0,86	2,04	70
	5,92	2,19	2,08	3,84	65
	11,7	4,7	4,5	7,2	61
	22,7	11,7	11,1	11,6	51

Il apparaît ainsi que pour une concentration plasmatique élevée de S.M.P. les protéines plasmatiques sont « saturées ». La combinaison S.M.P.-protéines est certainement réversible, la S.M.P. libre représentant la forme immédiatement utilisable par les tissus, la S.M.P. liée aux protéines représentant la réserve plasmatique. Il serait d'ailleurs intéressant de contrôler ces variations après une dose unique.

Mais la S.M.P. dans le sang ne diffère pas seulement dans sa localisation érythrocytaire ou plasmatique, elle se trouve également sous deux formes : libre et acétylée.

IV. — FORMES LIBRE ET ACYTÉLÉE DE LA S.M.P.

Lors de son arrivée dans la circulation sanguine tout sulfamide est détruit et acétylé dans des proportions variables et la partie restante est libre.

La destruction de la S.M.P. est inférieure à 10 % chez le chien.

Le degré d'acétylation d'un sulfamide est très intéressant à étudier car les dérivés acétylés sont inactifs, et d'autre part les molécules de S.M.P. acétylées constituent une amorce possible de cristallisation urinaire. Comme la destruction, l'acétylation de la S.M.P. est faible.

THIVOLLET, CHARRAT, PELLERAT ont trouvé chez le lapin recevant 300 mg./Kg. en intra-veineuse, une acétylation 6 heures après l'injection de 28 %, alors qu'un autre sulfamide, la sulfaméthiazine était acétylée en totalité [75 a].

Chez le chien, ayant reçu des doses orales de 100 mg./kg., il ne fut pas retrouvé de composés acétylés. Il apparaît que plus de 40 % de la S.M.P. absorbée est métabolisée chez cet animal en d'autres composés ne contenant pas le groupement arylamine ou en composés donnant une réaction de Bratton et Marshall moins intense [65].

Chez le rat, l'acétylation de la S.M.P. est vraisemblablement du même ordre que chez le lapin. Vraisemblablement car les dosages n'ont été réalisés que dans l'urine [65]. Or comme nous le verrons une forte proportion de la S.M.P. libre étant réabsorbée au niveau du tubule, une concentration urinaire de S.M.P. acétylée représentant 55 % de la S.M.P. totale urinaire correspond à une acétylation de la S.M.P. sanguine certainement moindre.

Cette disparition rapide de la S.M.P. acétylée a été démontrée par ROEPKE et MAREN [65]. Ces auteurs ont administré à un chien des doses de 100 mg./kg./jour de S.M.P. acétylée per os pendant 7 jours, puis 2 jours après, la même dose de sel de sodium de la S.M.P. acétylée en intra-veineuse pendant 14 jours. Les résultats montrent que les taux sanguins suivant la première dose intra-veineuse, indiquent un volume de distribution de 57 % et une demi vie dans le sang de une heure et demie. Cette élimination rapide est le reflet d'une clearance rénale élevée (36 ml./minute). De plus, toujours chez le chien, 21 % de la dose furent désacétylés en 3 heures.

Ainsi, la S.M.P. est faiblement acétylée, peu détruite ; la présence d'une concentration sanguine élevée en sulfamide libre fait espérer une efficacité thérapeutique intéressante.

Sa répartition dans les tissus est-elle aussi satisfaisante ? C'est ce que nous verrons maintenant.

Passage dans les tissus et le L.C.R.

La répartition de la S.M.P. dans les différents organes a été étudiée chez le chien par ROEPKE et MAREN [65]. Trois chiens recevant des doses quotidiennes variables de S.M.P. pendant des périodes variables sont sacrifiés et autopsiés.

Les résultats figurent dans le tableau IV :

TABLEAU IV

Dose mg./kg./j.	500	250	100
Durée du traitement ..	2 semaines	7 semaines	27 semaines
Temps entre dernière dose et autopsie	8 jours	4 jours	1 jour
Sang total	2,4	6	40
Humeur aqueuse	1,1	—	39
L. C. R.	1,1	—	32
Cerveau	1,1	2,2	22
Graisse	0,6	—	8
Cortex rénal	2,4	3,4	28
Médullaire rénale	2,5	7,4	39
Foie	4,2	5,7	30
Poumons	2,3	4,1	32
Muscle	1,2	3,5	24
Rate	—	—	26
Surrénale	—	—	28
Pancréas	—	—	27
Thyroïde	—	—	32

Ces résultats montrent qu'il n'existe pas de localisation préférentielle de la S.M.P. dans un organe, en particulier pour un traitement de 27 semaines à la dose de 100 mg./kg./jour. La concentration en sulfamide est peu différente d'un organe à un autre, à part pour le tissu graisseux, ce qui peut s'expliquer par la faible vascularisation de celui-ci. Pour des doses plus importantes, 500 mg./kg./jour pendant 2 semaines la concentration en S.M.P. du tissu hépatique est environ deux fois plus élevée que celle des autres tissus.

Connaissant l'affinité des sulfamides pour la moelle osseuse et les noyaux gris centraux, il aurait été intéressant de mesurer la teneur de ces tissus en S.M.P.

ROEPKE, MAREN et MAYER ont montré (tableau IV et fig. 2) le rapport existant chez le chien entre la sulfamidémie et la sulfamidorachie. Cette dernière est environ la moitié de la sulfamidémie sauf dans le cas de doses importantes données pendant une longue période (tableau IV).

Le passage de la S.M.P. dans les tissus et le L.C.R. s'effectue dans de bonnes conditions mais pour que la sulfamidémie persiste longtemps à un taux élevé, encore faut-il que l'élimination rénale soit lente et que la S.M.P. n'entraîne ni altération du parenchyme rénal, ni cristallurie. Comment se réalise cette élimination rénale ?

Elimination rénale

Lorsque la S.M.P. présente dans le sang arrive au niveau du glomérule dans quelles conditions le franchit-elle ?

Est-elle réabsorbée au niveau du tubule ?

I. — EXCRÉTION URINAIRE DE LA S.M.P.

Chez le chien :

La figure 3 [65] montre l'importance de l'excrétion urinaire de la S.M.P. dans les jours suivant l'administration d'une dose

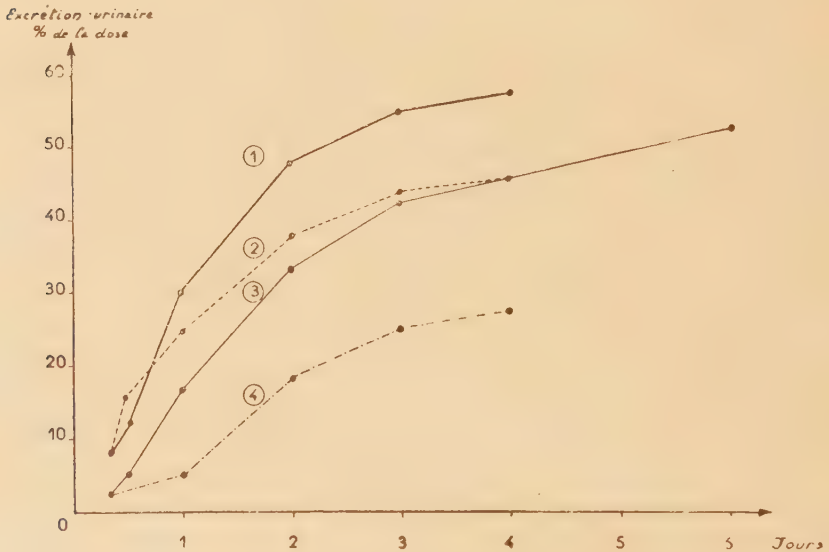


Fig. 3. — Excrétion urinaire évaluée en % de la dose administrée en fonction du temps.

- 1. — Dose administrée : 50 mg I. V.
- 2. — — — — 100 mg per os.
- 3. — — — — 50 mg per os
- 4. — — — — 200 mg per os

unique. Quel que soit le mode d'administration il existe un retard important dans l'élimination de la S.M.P. Ce retard suggère une rétention du sulfamide par le barrage rénal.

Chez le rat [65].

On note également ce décalage entre l'administration et l'excrétion. S'agit-il seulement d'une retenue évoquant une filtration difficile ? Non, le phénomène est plus complexe.

Comme pour la circulation sanguine, il faut faire appel aux notions de S.M.P. libre et conjuguée.

II. — CLEARANCES RÉNALES DE LA S.M.P. LIBRE ET ACÉTYLÉE.

S.M.P. libre :

Dans des expériences précédemment décrites, ROEPKE, MAREN et MAYER [65] ont montré quels étaient les pourcentages d'élimination urinaire du sulfamide. En tenant compte de l'erreur expérimentale due au dosage par la méthode de BRATTON et MARSHALL et expliquée par BELL et coll. [5] la clearance rénale fut trouvée de 2 à 3 ml./minute chez le chien. Cette valeur semble liée au pH urinaire ainsi qu'il apparut 4 fois chez un chien suivi par ROEPKE et coll. [65]. De plus ces auteurs ont montré que 75 à 95 % de la S.M.P. filtrée par le glomérule sont réabsorbés par les tubules rénaux du chien.

S.M.P. conjuguée :

Contrastant avec cette clearance rénale faible et cette réabsorption tubulaire importante les résultats des mêmes auteurs montrent qu'il en est tout autrement pour la S.M.P. acétylée. En effet, l'administration de S.M.P. acétylée à un chien montre une clearance rénale élevée de 36 ml. par minute. Les mêmes conclusions sont trouvées chez le rat [65] où l'existence dans l'urine d'une concentration en S.M.P. acétylée sensiblement égale à celle de la S.M.P. libre s'explique par une différence de clearance rénale due elle-même à la réabsorption tubulaire de la S.M.P. libre.

III. — S.M.P. LIBRE ET CONJUGUÉE DANS L'URINE :

Les concentrations urinaires des deux formes du sulfamide découlent de ce qui précède. Le rapport de la S.M.P. conjuguée à la S.M.P. libre dans l'urine varie directement avec le taux de conjugaison et inversement avec le taux d'excrétion rénale de

la S.M.P. libre. De même la clearance rénale de la forme libre inférieure à celle de la forme conjuguée explique l'apparente rétention rénale du sulfamide.

Connaissant l'absorption, la circulation, l'élimination rénale de la S.M.P. il fallait avant de l'utiliser en pathologie expérimentale étudier sa toxicité, c'est ce que nous verrons maintenant.

Toxicité

I. — TOXICITÉ AIGUE [65].

Chez la souris :

Chez des souris recevant le sulfamide en I.V. la dose léthale 50 est de 1.000 à 2.000 mg.

Chez le chien :

Chez deux chiens fut étudié l'effet d'une perfusion I.V. de S.M.P. à des doses variables.

a) *L'injection de 15 mg./kg./minute pendant 65 minutes* entraîne des spasmes musculaires violents et une perte du réflexe pupillaire. Après 90 minutes, la sulfamidémie est de 159 mg./100 ml et la sulfamidurie de 410 mg./100 ml.

Il n'existe pas de cristallurie. La mort survient après 120' on ne retrouve pas de cristaux dans le rein ou la vessie alors que la sulfamidémie atteint 254 mg. pour 100 ml.

b) *L'injection de 11 mg./kg./minute pendant 75 minutes* entraîne une sulfamidémie de 105 mg./100 ml. et une inconscience accompagnée de spasmes musculaires. Vingt-deux heures après la sulfamidémie étant de 45 mg./100 ml et 48 heures après l'arrêt de la perfusion, le chien eut un comportement normal. Un mois après, le chien était en parfaite santé.

II. — TOXICITÉ CHRONIQUE [65].

Chez le chien.

Des doses orales de 40 à 500 mg./kg. furent administrées pendant 2 à 33 semaines. Comme tous les sulfamides [1] on a noté une action antithyroïde.

Une sulfamidémie de 10 à 20 mg./100 ml. entraîne seulement un état subanémique. Pour 20-25 mg./100 ml. on note une perte de poids due à l'anoxerie passagère, en effet l'alimentation forcée entraîne une reprise de poids.

On ne note pas de cristaux urinaires, tant du vivant de l'animal qu'à l'autopsie. Quant à l'augmentation de substances réductrices urinaires elle est le reflet de l'excrétion de glycuroides [31].

Pour des doses plus importantes comprises entre 250 et 500 mg./kg./jour, on note les troubles suivants :

- Atteinte hépatique ;
- Anorexie ;
- Diminution de l'hémoglobine ;
- Leucopénie.

Chez le rat :

Etudiée chez des animaux de 5 à 6 semaines, pesant en moyenne 88 gr., recevant des doses de 80, 160 et 320 mg., ses effets sont rapportés dans le tableau V.

TABLEAU V

	Animaux témoins S.M.P. = 0	S.M.P. = 80 mg.	S.M.P. = 160 mg.	S.M.P. = 320 mg.
S.M.P. mg/100 ml sang	0	9,5	14	18
Concrétions	0	7/12	5/12	2/9
Morts/total	0/12	0/12	0/12	9/12
Appétit	satisfaisant	satisfaisant	σ=diminué — satisf.	diminué
Longueur, squelette fémur	—	—	plus court	Non déterm.
Hb	—	légère diminution	légère diminution	diminution
G. B.	—	diminution	diminution	diminution
Lésions causées par infection	1	1	0	7
Activation de la thy- roïde	0	9	11	5
	En réalité légère =			

En conclusion la toxicité de la S.M.P. ne se révèle qu'à des doses assez importantes.

Le traitement d'infections expérimentales fournit des résultats tout aussi encourageants.

Activité anti-microbienne expérimentale

Elle a été étudiée par LICHFIELD [47] ; KOCH [41] ; ZIKRIA et coll. [87] ; NEIPP et coll. [52], ainsi que par KUK [42].

I. — ACTIVITÉ IN VITRO.

L'activité antibactérienne de la S.M.P. s'apparente à celle de la sulfadiazine. Étudiée selon la technique des dilutions sur agar-agar [62] les concentrations inhibitrices pour les différents germes sont résumées dans le tableau VI.

TABEAU VI

Micro-organismes	Concentrations inhibitrices (en mg. par ml.)
Mycobactérium smegmatitis	0,015
Staphylococcus aureus	0,015
Sarcina lutea	0,002
Bacillus subtilis	0,06
Pseudomonas aëroginosa	0,25
Escherichia coli	0,12
Salmonella gallinarum	1,00

Activité anti-mycotique a été étudiée in vitro par KOCH [41] sur les dermatophytes et les champignons.

II. — ACTIVITÉ IN VIVO :

KUK [42] utilisant la standardisation des infections de la souris décrite par WHITE, WADSWORTH, REDIN et GENTILE [84] a comparé l'action antimicrobienne de la S.M.P. et de la sulfadiazine. Les deux sulfamides se révélèrent aussi efficaces dans le traitement des infections à pneumocoques, à staphylocoques et à Pasteurella. Dans les infections à Klebsiella, la S.M.P.

montra, une activité moitié moindre que celle de la sulfadiazine. NEIPP, PADOWETZ, SACKMANN et TRIPOD ont vérifié l'efficacité de la S.M.P. dans le traitement de souris infectées par du streptocoque hémolytique. Les mêmes auteurs ont trouvé lors de ces essais thérapeutiques un rapport étroit entre le résultat obtenu et la dose administrée [52].

Signalons enfin le traitement de pyélonéphrites expérimentales du rat par ZIKRIA, LASAGNA et Mc CANN [87]. Ces auteurs ont constaté l'efficacité égale de la gantrisine et de la S.M.P.

Conclusion :

L'absorption rapide, la sulfamidémie durable et élevée, la destruction réduite, l'acétylation faible et l'imprégnation tissulaire correctement répartie laissaient prévoir une efficacité thérapeutique. A ces qualités s'associent une cristallurie rare, une toxicité faible et une action antimicrobienne très intéressante.

En est-il de même chez l'homme ?

C'est à cette question que nous nous efforcerons de répondre maintenant.

LA S.M.P. EN CLINIQUE

Ainsi, que nous l'avons vu, les résultats fournis par l'étude pharmacodynamique de la S.M.P. laissent prévoir l'efficacité de ce médicament en clinique. Comme pour le précédent chapitre nous suivrons la S.M.P. depuis son absorption jusqu'à son excrétion.

Absorption

Celle-ci est le plus couramment orale, mais elle a été essayée également par voie intra-musculaire.

I. — LA VOIE INTRA-MUSCULAIRE :

Les auteurs lyonnais THIVOLLET, CHARRAT et PELLERAT [75 a] ont essayé cette voie d'introduction avec des doses uniques de 500 mg. et de 1 gr. L'efficacité de cette absorption ne peut être jugée que par les taux de la sulfamidémie et de la sulfamidurie ainsi que par leur durée, aussi reviendrons-nous sur les résultats lorsque nous examinerons le devenir de la S.M.P. dans le sang et dans l'urine. Mais tout de suite, il faut remarquer que le passage est plus rapide dans la circulation qu'à la suite de l'absorption orale.

II. — LA VOIE ORALE :

C'est la voie d'administration la plus utilisée. Nous envisagerons les posologies proposées et le franchissement de la barrière intestinale par la S.M.P.

1° Posologie :

Tous les auteurs sont unanimes à reconnaître tant pour les malades que pour les cliniciens l'intérêt de la dose quotidienne unique [3, 11, 20, 24, 27, 28, 29, 32, 34, 37, 53, 54, 55, 61, 64, 66].

Les posologies varient évidemment beaucoup :

Chez l'enfant [66, 75 a]. La posologie est de 25 à 30 mg./kg. de poids corporel, en une fois, le premier jour et de 10 à 20 mg./kg./jour; les jours suivants.

Chez les enfants de plus de 30 kg., la posologie est celle de l'adulte.

Chez l'adulte : De nombreux schémas posologiques ont été proposés :

a') Doses uniques de 4 gr. [54, 24] ;

Doses uniques de 3 gr. [53] ;

Doses uniques de 1 gr. et 0,50 gr. [75 a].

b') Doses quotidiennes de 2 gr. [3, 28, 32] ;

Doses quotidiennes de 1 gr. [29, 32] ;

Doses quotidiennes de 0,50 [27].

c') Doses de charge le premier jour et doses d'entretien les jours suivants :

2 gr. le 1^{er} jour et 1 gr. les jours suivants [20] ;

1 gr. le 1^{er} jour et 0,50 les jours suivants [20, 61].

2° *Passage de la barrière intestinale.*

Le sulfamide comme tout antibiotique pourrait provoquer un déséquilibre de la flore intestinale. RENTCHNICK [64] pense que la S.M.P. ainsi d'ailleurs que les 3 p. amino-benzol sulfonamido-2 phényl pyrazol n'agit pas sur elle. D'ailleurs la diarrhée est rare pour ne pas dire inexistante chez les malades traités par la S.M.P.

Chez l'animal, il est établi que l'absorption intestinale est précoce, rapide et totale. L'étude de la sulfamidémie que nous allons faire maintenant prouve qu'il en est de même chez l'homme.

Sulfamidémie

Plus encore que chez l'animal, l'évaluation de la sulfamidémie est facilement réalisable chez l'homme. Nous étudierons celle-ci en fonction de la dose, en fonction du temps, et dans ses deux formes : libre et conjuguée.

I. — EN FONCTION DE LA DOSE :

Nous diviserons ce chapitre en deux parties inégales, la première réservée à la voie orale, la seconde à la voie intramusculaire.

1° Après administration orale :

Parmi les nombreux résultats dont nous disposons [3, 16, 19, 22, 23, 24, 30, 34, 37, 38, 53, 54, 71, 73] nous résumerons ceux-ci en quelques graphiques qui rendent compte tout de suite des caractères de la sulfamidémie. L'importance de la sulfamidémie en fonction :

— *D'une dose orale unique* : est résumée dans la figure 4 extraite du travail de FINLAND, JONES, ZIAI et CHERRICK [22].

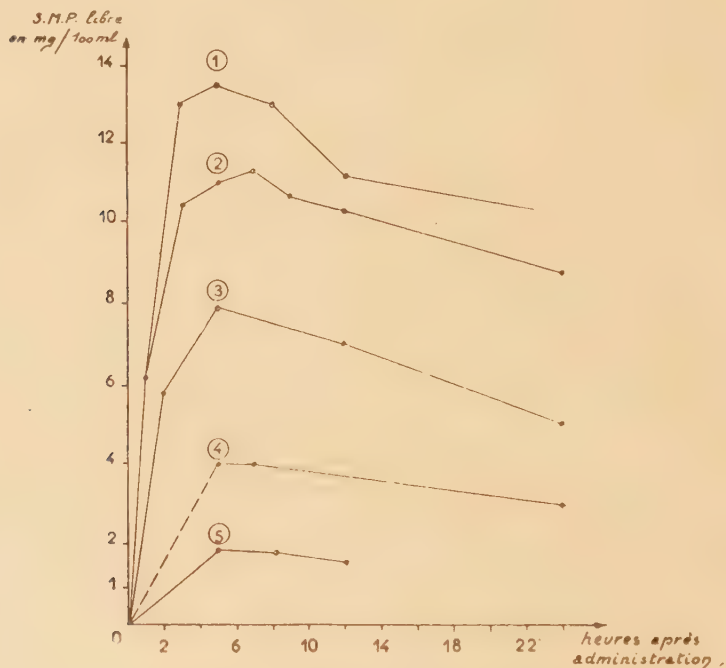


Fig. 4. — Concentration de S.M.P. dans le sang après absorption de doses orales uniques.

Nombre de dosages :	courbe 1 = 4 g.	Nombre de dosages :	6
—	2 = 3 g.	—	7
—	3 = 2 g.	—	7
—	4 = 1 g.	—	7
—	5 = 0,5 g.	—	6

Nous constatons que pour la plus faible dose : 500 mg., la sulfamidémie maximale est atteinte en 5 heures, ainsi que pour les doses couramment utilisées, c'est-à-dire 1 à 2 gr.

— *D'une dose de charge suivie de doses d'entretien.* Les mêmes auteurs que précédemment ont montré qu'il était possible d'obtenir la même sulfamidémie par des doses cumulatives dont le total est inférieur à la dose unique qui permet d'obtenir la même sulfamidémie. La figure 5 résume cette constatation.



Fig. 5. — Concentration de S.M.P. dans le sang après une dose d'attaque de 1 g. suivis de 0,50 g/jour les jours suivants :

- 1 dosages pratiqués le 1^{er} jour.
- 2 dosages pratiqués le 3^e jour.
- 3 dosages pratiqués le 7^e jour.
- A S.M.P. libre.
- B S.M.P. conjuguée.

Ceci est particulièrement intéressant en clinique. Il est ainsi possible de maintenir une sulfamidémie importante avec une posologie faible.

2° *Après administration intra-musculaire :*

Voici (Tableau VII) les résultats obtenus par les auteurs lyonnais [75 a].

TABLEAU VII

Heure	Sulfamidémie moyenne totale en mg. p. mille après des doses orales et I.M. uniques			
	Dose unique 0,5 g.		Dose unique 1 g.	
	Voie orale	Voie I.M.	Voie orale	Voie I.M.
1	5	22,3	34	30,1
3	36		52	
4		25,3		42
6	27		53	
8	36		41	
12	14		36	
24	13,5	15,2	32	29,8
48	8		20	
72	6		9	

3° *Suivant les malades :*

Si l'absorption par voie orale de 1 gr. de S.M.P. entraîne 5 heures après une sulfamidémie de 4 gr. par exemple [22] il est bien évident qu'il existe des variations individuelles. JACKSON et GRIEBLE [34] ont remarqué, en mesurant la concentration sérique de 125 malades traités par 0,50 gr./jour de S.M.P. un gros pourcentage de dispersion. Ces auteurs ont remarqué que pour une concentration sérique moyenne de 10,3 mg. p. 100 ml., 75 % des malades avaient des concentrations sériques comprises entre 5 et 15 mg. p. 100 ml. Nous retrouvons là une notion très importante et dont dépend d'ailleurs en partie l'efficacité d'un médicament.

Nous avons vu que l'on obtenait rapidement une sulfamidémie intéressante, mais cette concentration se maintient-elle longtemps ?

II. — EN FONCTION DU TEMPS :

Bien qu'ayant étudié les variations de la sulfamidémie pendant des périodes variables, tous les auteurs mettent l'accent

sur la persistance d'une sulfamidémie thérapeutiquement efficace [24, 30, 38, 53, 54, 71, 73, 75]. Les figures 4 et 5 mettent en évidence cette diminution tardive de la S.M.P. Avec des schémas posologiques différents on a également une persistance de la sulfamidémie à des taux intéressants.

Après une dose de 2 gr. puis 0,50 g./jour pendant 5 jours la sulfamidémie est de 11 mg. p. 100 ml. [73] après une dose unique de 3 gr. la S.M.P. est encore dosable dans le sang après 14 jours [53]. Enfin parmi les nombreux résultats, signalons qu'après une dose unique de 2 gr. un taux thérapeutique persiste au septième jour [24]. Chez l'animal la raison essentielle de cette « rétention » de la S.M.P. dans le sang était due à une clearance rénale plus importante pour la forme, acétylée, que pour la forme libre.

Nous verrons au chapitre de l'élimination rénale qu'il en est de même chez l'homme. Mais avant voyons quelles sont les proportions de formes libres et conjuguées de la S.M.P. dans le sang.

III. — RÉPARTITION. — FORMES LIBRES ET CONJUGUÉES DE LA S.M.P.

La localisation de la S.M.P. dans les érythrocytes, dans le plasma à l'état libre ou lié à des protéines plasmatiques n'a pas été aussi bien étudiée que chez l'animal. Cependant il faut noter que la fixation érythrocytaire de la S.M.P. est faible [54] quoique THIVOLET et coll [75 a] trouvent dans 14 prélèvements une concentration dans le sang total de 36 mg. p. mille et dans le sérum de 65 mg. p. mille. Ceci est confirmé par FINLAND et coll. [22] qui trouvent une concentration plasmatique de S.M.P. égale à 60 % de la concentration du sang total.

L'acétylation : On retrouve chez l'homme cette acétylation faible : 6 % après 1 gr. per os [75 a]. La fig. 5 montre les résultats obtenus par FINLAND et coll [22], la concentration de la S.M.P. acétylée est environ 4 fois moins élevée que celle de la S.M.P. libre au 7^e jour après administration per os de 4,50 gr.

On peut donc penser que chez l'homme, le faible pourcentage d'acétylation ne réduira pas l'activité thérapeutique.

Passage dans les tissus et le L.C.R.

I. — DANS LES TISSUS.

Il n'a pas été possible de déterminer la concentration tissulaire de la S.M.P. chez l'homme. Seuls les résultats cliniques permettent de penser qu'elle est thérapeutiquement intéressante.

II. — DANS LA BILE :

La S.M.P. existe à un taux sensiblement égal à celui du sang [75 a].

III. — DANS LES CRACHATS :

Chez des malades ayant un taux sérique de S.M.P. libre de 115 et 112 mg. p. mille il fut trouvé une concentration de 9 et 24 mg. p. mille [75 a].

IV. — DANS LE L.C.R. :

Bien que la S.M.P. diffuse mieux dans le liquide céphalo-rachidien que les autres sulfamides [11] elle franchit moins bien la barrière méningée que chez l'animal [11, 19, 66]. ROSS, AHREUS et ZAREMBA [66] rapportent les dosages faits dans le sang et le L.C.R. de 7 sujets. La sulfamidorachie est en moyenne 10 fois inférieure à la sulfamidémie. De même THIVOLET et coll. [75 a] concluent que le rapport entre la sulfamidorachie et la sulfamidémie est de l'ordre de 1 à 8 et même 12.

Mais lors d'une infection méningée, la barrière méningée n'est-elle pas plus perméable ?

V. — DANS LA CIRCULATION FŒTALE.

Il est assez facile de vérifier le passage de la S.M.P. dans la circulation fœtale par dosage dans le sang du cordon ombilical et dans le placenta. SPARR et PRITCHARD [74] et ZIAI et FINLAND [86] ont montré que la S.M.P. traversait facilement la barrière placentaire. Ces derniers auteurs trouvèrent un taux placentaire atteignant 88 % du taux maternel.

Élimination rénale

La lenteur de l'élimination rénale vient, comme pour l'animal expliquer la rétention apparente de la S.M.P. dans le sang.

Comme pour la sulfamidémie nous l'étudierons en fonction de la dose, du temps, et dans ses deux formes, libre et conjuguée.

I. — EN FONCTION DE LA DOSE.

La sulfamidurie est évidemment proportionnelle à la dose administrée.

Pour une dose orale unique de 4 gr. la sulfamidurie maximum obtenue est de 200 mg. p. 100 ml. [54] ou de 140 mg. p. 100

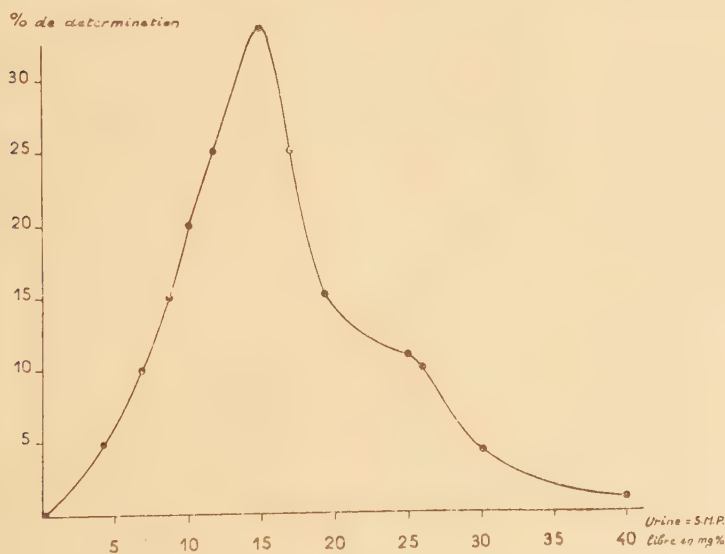


Fig. 6. — Diagramme de fréquence de la concentration en S.M.P. dans l'urine de 104 malades ayant reçu 0,5 g. de S.M.P.

Concentration moyenne : 17,1 mg libre.
28,9 mg % totale.

ml. [24]. Une dose de 2 g. entraîne une sulfamidurie de 200 mg. p. mille. Des variations individuelles importantes sont à noter ; ainsi JACKSON et GRIEBLE [34] rapportent les résultats des dosages de 104 échantillons d'urines chez des sujets recevant 0,5 g.

par jour de S.M.P. La concentration urinaire moyenne de S.M.P. totale est de 28,9 mg. p. 100 ml. et le diagramme de fréquence représentée dans la figure 6 montre la répartition de la sulfamidurie.

II. — EN FONCTION DU TEMPS :

Tous les auteurs constatent la lenteur d'excrétion de la S.M.P. THIVOLET et coll [76 a] montrent qu'après administration I.M. de 1 g. de S.M.P. les pourcentages suivants sont excrétés : 30, 53, 69, 71, 74, 85 % en respectivement un, deux, trois, quatre, cinq et six jours. Pour une dose plus forte, 2,5 g. [34] 795 mg. sont excrétés dans les premières 24 heures.

De même, NICHOLS, JONES et FINLAND [54] ont retrouvé moins de 50 % des 4 g. administrés 48 heures après.

JONES et FINLAND [37] ont étudié la sulfamidurie en fonction du temps, chez un sujet normal après une dose unique de 3 g.

La concentration urinaire et l'excrétion cumulative au cours de 240 heures consécutives à l'absorption sont figurées dans les figures 7 et 8.

Ces deux figures confirment s'il en était besoin, la lenteur d'excrétion de la S.M.P.

Mais ces deux graphiques mettent aussi en évidence les répartitions des formes libres et acétylées des sulfamides dans l'urine.

III. — LES FORMES LIBRES ET CONJUGUÉES :

La clearance rénale de la forme acétylée est, on le sait, plus élevée que celle de la forme libre puisque la S.M.P. est réabsorbée au niveau du tubule. La fig. 7 le représente bien puisque la concentration urinaire de la forme acétylée est supérieure à celle de la forme libre jusqu'à la 14^e heure.

La fig. 8 montre également que la S.M.P. libre n'est jamais supérieure à 50 % de la S.M.P. totale. Donc, dans le sang, alors que la forme acétylée représente un pourcentage faible par rapport à la forme libre, dans l'urine les auteurs trouvent tous des taux égaux ou supérieurs à 50 %. Des taux inférieurs ont été trouvés 25 %, 30 % [24], 35 % [54] mais en aucun cas

le taux de S.M.P. acétylé est semblable à celui du plasma et ce, surtout dans les premières heures. On pourrait se demander



Fig. 7. — Concentration urinaire de la S.M.P. libre et conjuguée chez un sujet normal après une dose unique de 3 g.

A = S.M.P. libre.

B = S.M.P. conjuguée.

si ce pourcentage élevé d'acétylation ne risque pas d'entraîner des accidents à type de cristallurie, et voire même d'anurie. Cet aspect de la toxicité des sulfamides et de la S.M.P. en particulier

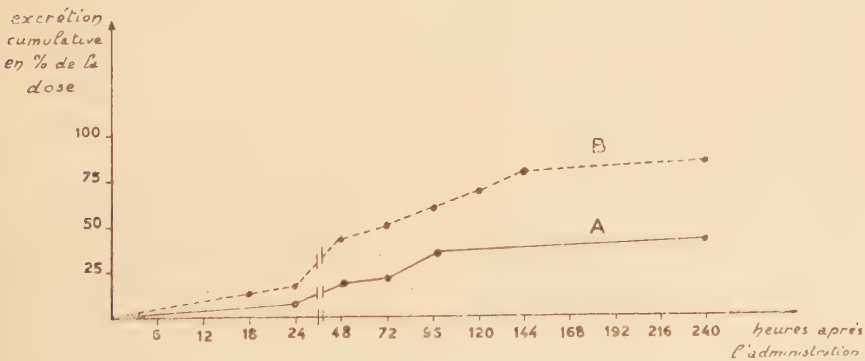


Fig. 8. — Excrétion cumulative de la S.M.P. libre et totale chez un sujet normal après une dose unique de 3 gr.

A = S.M.P. libre.

B = S.M.P. totale.

sera étudié ainsi que tous les incidents et accidents dus à ce médicament dans le chapitre que nous aborderons maintenant.

Toxicité

LEHR, dans une revue générale récente [44] a exposé les aspects de la toxicité clinique des sulfamides. Les facteurs influençant l'apparition et la sévérité des réactions toxiques des sulfamides sont :

- La durée d'administration ;
- La quantité totale administrée ;
- Les caractéristiques chimiques du sulfamide ;
- L'état rénal du sujet ;
- L'âge du malade ;
- L'état nutritionnel du sujet ;
- La réadministration ;
- La diathèse allergique.

Ces facteurs d'importance variable suivant le sulfamide utilisé et le sujet traité entraînant des accidents que LEHR classe par ordre de fréquence dans l'ordre suivant :

Réactions sérieuses :

- Complications du tractus urinaire ;
- Réaction de sensibilisation ;
- Dyscrasie sanguine ;
- Hépatite.

Réactions légères :

- Acidose ;
- Cyanose ;
- Réactions du système nerveux central et périphérique.

Parmi toutes les observations concernant la S.M.P. un certain nombre de réactions toxiques ont été signalées, nous les rapporterons maintenant.

1° *Accidents d'intolérance :*

Dans les 31 articles consacrés à la tolérance de l'organisme pour la S.M.P. les incidents et accidents suivants ont été signalés :

- Céphalée [55, 58, 61, 78 b, 81] ;
- Exanthème d'aspect divers [4, 35, 57, 58, 59, 61, 67, 81] ;

- Urticaire [4, 20, 28, 32, 72, 77] ;
- Thrombopénie [28, 40, 57, 76] ;
- Anémie [40, 58, 67] ;
- Leucopénie [40, 76] ;
- Troubles légers (anorexie, vertiges, gastralgie, vomissements) [27, 54, 61, 67, 72].

II. — FRÉQUENCE DES ACCIDENTS D'INTOLÉRANCE :

Si les accidents rencontrés lors de la sulfamidothérapie sont rarement sévères, la fréquence avec laquelle ils apparaissent l'est aussi. Certains auteurs ne signalent même pas d'accidents pendant ou après le traitement [3, 34, 64, 73]. De plus, pour que l'on puisse avoir une idée relativement précise de la toxicité d'un médicament chez l'homme, encore faut-il que les observations soient statistiquement valables. C'est pour cette raison que nous ne tiendrons compte que des résultats portant sur un nombre de cas au moins égal à 50.

HANSLIK et POPPE [28] ne notent que 2 cas d'urticaire et 1 thrombopénie sur 100 malades traités.

HEROLD et KARABAT, sur 50 cas de ce genre ne notent que quelques réactions toxiques transitoires [32].

LINDSAY et coll. [46] à propos de 85 malades, notent 0,66 % de réactions toxiques, chez 30 sujets ayant reçu 0,5 g. de S.M.P. par jour et 23,7 % chez 55 sujets ayant reçu 1 g. ou plus par jour.

NICHOLS, JONES et FINLAND [54] ne notent que 4 réactions toxiques chez 53 malades.

SCHULTZ et FRANK [72] à propos de 153 sujets ayant reçu 2 à 3 g. par semaine de S.M.P. ne notent que 7,1 % de réactions toxiques légères et 1,3 % de réactions fébriles et d'urticaire.

Signalons que chez 110 malades, VINNICOMBE ne nota que 10 % de faibles symptômes subjectifs [80]. Enfin tout récemment, TRUC et coll. [78 b] à propos de 61 malades traités constatèrent seulement un début d'eczéma et 2 céphalées cédant spontanément.

On peut donc conclure à la suite de cette revue de la littérature à la bonne tolérance de la S.M.P.

Ce chapitre ne saurait être complet sans aborder le problème de la réadministration de la S.M.P. à des malades ayant

présenté des réactions toxiques. C'est ce qu'ont réalisé JACKSON et GRIEBLE [34]. Leur travail n'ayant malheureusement porté que sur 5 malades, on ne peut formellement conclure, mais il est cependant intéressant de remarquer que la réadministration de S.M.P. n'entraîne pas obligatoirement la reprise des mêmes manifestations toxiques.

3° Conclusion :

On peut donc affirmer que la tolérance est bonne, supérieure même à de nombreux autres sulfamides. On peut remarquer en particulier qu'un accident fréquent de la sulfamidothérapie : la cristallurie et les complications rénales qui en résultent est très rare, pour ne pas dire inexistante. Ceci est dû en grande partie au faible pourcentage d'acétylation de la S.M.P.

Cette même qualité est à l'origine de l'efficacité de ce médicament, c'est ce que nous considérerons maintenant.

Activité thérapeutique

Le large spectre bactérien de la S.M.P. jointe au maintien de son taux à des concentrations efficaces et à sa bonne répartition dans les tissus et humeurs de l'organisme justifie l'étendue de son utilisation [45 a, 50]. Son utilisation est indiquée dans :

A) LES INFECTIONS RESPIRATOIRES [20, 28, 33, 55, 68, 75, 81, 83].

- Infections aiguës à pyogènes des voies respiratoires ;
- Pneumonie ;
- Broncho-pneumonie ;
- Congestion pleuro-pulmonaire ;
- Suppurations pulmonaires ;
- Bronchectasies ;
- Bronchorrées chroniques.

B) INFECTIONS RHINO-PHARYNGÉES :

- Angines : dont les angines à streptocoques hémolytiques
A. La S.M.P. vient ainsi renforcer l'arsenal thérapeutique utilisé pour la prophylaxie du rhumatisme articulaire aigu [22, 45, 48, 72, 82] ;

- Amygdalites ;
- Sinusites aiguës ;
- Otites aiguës [55, 67].

C) LES AUTRES INFECTIONS [55, 67, 69, 79, 82].

- Furoncles ;
- Dysenterie bacillaire ;
- Colites ;
- Entéro colites ;
- Méningite cérébro-spinale ;
- Trachome [7, 8].

D) EN DERMATOLOGIE [10, 36, 56, 85].

E) LES INFECTIONS URINAIRES [3, 14, 16, 18, 20, 24, 27, 28, 29, 32, 33, 34, 35, 37, 46, 48, 58, 59, 63, 78 b, 80, 81, 87].

C'est dans ce domaine que la S.M.P. trouve son plus grand domaine d'applications, c'est également dans ce domaine que nous l'avons étudiée personnellement sur 100 cas d'infections urinaires. Ce sont ces résultats que nous exposerons dans le chapitre suivant.

DEUXIEME PARTIE

LES INFECTIONS URINAIRES

Une classification simple des infections de l'appareil urinaire est celle qui se base sur les données anatomiques.

ANATOMIQUEMENT ON DISTINGUE :

- Les reins : avec le rein sécréteur, c'est-à-dire le parenchyme, le rein excréteur, soit le bassinet et l'atmosphère périrénale ;
- Les uretères ;
- La vessie ;
- L'urèthre.

Enfin bien que ne faisant pas partie de l'appareil urinaire à proprement parler, on rattache à celui-ci :

- La prostate et
- la voie spermatique.

SUIVANT LA LOCALISATION DE L'INFECTION, ON DISTINGUE DONC :

- La *pyonéphrose* qui est une suppuration des voies excrétrices, du parenchyme rénal et du péricrein.
- La *péninéphrite* c'est-à-dire l'inflammation de l'atmosphère cellulo-adipeuse.
- La *pyonéphrite* ou abcès du parenchyme rénal.
- La *pyélite*, c'est-à-dire l'infection du bassinet.
- La *cystite* ou infection vésicale.
- Les *urétrites*.
- Les *prostatites*.
- Les infections de la voie spermatique : *orchites*, *épididymite*, *déférentite* et *vaginalite*.

La fréquence de ces infections est variable. Les infections de l'appareil rénal excréteur et de la vessie sont celles que l'on rencontre le plus souvent.

Ce sont précisément celles que nous avons étudiées dans ce travail. Nous avons été amené à traiter :

I. — DES INFECTIONS DE L'APPAREIL RÉNAL EXCRÉTEUR : PYÉLITE, URÉTÉRO-PYÉLITE OU PYÉLONÉPHRITE.

De nombreuses discussions nosologiques existent à ce sujet. Nous n'avons évidemment pas la prétention d'avoir un avis personnel, cependant le terme que nous utiliserons le plus souvent sera celui de pyélonéphrite. D'une part c'est le terme employé par la plupart des auteurs, d'autre part, c'est certainement celui qui, traduit le mieux l'infection pyélique à laquelle s'associe fréquemment un retentissement parenchymateux. Le tableau clinique peut être :

a) *Soit bruyant :*

- Avec malaise général ;
- Ascension thermique + frissons ;
- Douleurs lombaires ;
- Et secondairement troubles de la miction.

b) *Soit discret :*

Les signes de pyélites passent inaperçus et seulement quelques jours après, l'attention est attirée par les troubles mictionnels.

Dans les deux cas les urines sont purulentes et l'examen cyto-bactériologique révèle la présence du germe en cause.

II. — DES CYSTITES :

Terme employé à l'excès non seulement par les médecins, mais aussi par les malades eux-mêmes.

Nous rappellerons qu'il s'agit d'une infection vésicale caractérisée par la pollakiurie, la brûlure à la miction et la pyurie.

La cystite est le plus souvent :

- *D'origine rénale* : greffe secondaire d'un germe ayant colonisé déjà plus haut.
- *D'origine vésicale* : l'infection vésicale primitive est alors causée par un obstacle en aval entraînant la stagnation des urines.

Plus rarement, elle est :

- *D'origine uréthro-génitale* ;
- *D'origine pelvienne* : conséquence d'une suppuration pelvienne de voisinage.

LEUR TRAITEMENT :

Avec l'ère des sulfamides et des antibiotiques, le traitement et l'évolution des infections urinaires, ont été complètement modifiés.

Mais, de quoi disposait le médecin avant ceux-ci ?

Les vaccins, le salol, l'acide mandélique, le salvarsan, l'hexyl-resorcine, l'oxyquinoléine et l'hexaméthylène-tétramine étaient les seules armes dont il pouvait se servir, armes certes peu toxiques, mais combien peu efficaces [72 a].

Il est vraisemblable que les médecins de notre génération et ceux des générations futures, ne réalisent pas, ou mal, le véritable miracle thérapeutique qu'ont été les sulfamides et les antibiotiques.

Il suffit pour le réaliser de lire les traités anciens.

Ainsi dans un manuel d'urologie datant de 1915 [57] l'auteur conseille, pour traiter les infections urinaires :

- Le régime lacto-végétarien et fruitarien ;
- Les tisanes diurétiques ;
- Les bains de siège chauds ;
- Les compresses très chaudes sur l'hypogastre ;
- Les lavements laudanisés ;
- Les suppositoires de belladone ;
- Les instillations de nitrate d'Ag et les lavages de vessie.

De toute façon on ne disposait guère que de traitements symptomatiques ayant pour but de calmer la douleur.

L'absence de thérapeutique anti-infectieuse spécifique faisait tout le danger de la chirurgie urinaire ; on connaît le pronostic sombre des infections post-opératoires et même des manœuvres instrumentales. Un simple sondage pratiqué chez un distendu à urines claires risquait de déclencher dans les 48 heures une infection brutale et tellement grave qu'il n'était pas exceptionnel de la voir évoluer vers la mort.

Enfin, si nous retournons encore plus en arrière, nous voyons que pour GUYON les deux gestes thérapeutiques essentiels dans le traitement des « fièvres urineuses » étaient, avant tout, la sudation, provoquée par l'absorption de grandes quantités de thé au rhum ou à l'eau de vie, et la purgation.

TROISIEME PARTIE

ETUDE PERSONNELLE

PORTANT SUR 100 CAS D'INFECTION URINAIRE

TRAITES PAR LA S.M.P.

Bien que notre étude ait porté sur plus de 130 malades, nous avons cru bon d'éliminer un certain nombre de cas qui nous paraissaient ininterprétables. Ainsi n'avons-nous retenu que 100 cas.

Les infections des voies urinaires où nous avons utilisé la S.M.P. sont pour la plupart des cystites et des pyélonéphrites. Cependant, nous avons eu quelques cas de prostatites et d'épididymites.

Nous tenons à spécifier qu'il s'agissait de malades suivis dans une consultation de chirurgie des voies urinaires, porteurs pour la plupart d'un obstacle sur les voies excrétrices 52 % (lithiases, adénome ou néoplasme prostatiques, polype, rétrécissement uréthral) favorisant l'infection.

Une 2^e catégorie (25 %) fréquemment rencontrée était celle des infections chroniques des voies urinaires sans causes favorisantes évidentes : pyélonéphrite ou cystite récidivante. Ceux-ci arrivent généralement à l'hôpital, après avoir épuisé les ressources thérapeutiques utilisées.

Qu'il s'agisse d'infections chroniques, résistant à la thérapeutique ou d'infections entretenues par une cause organique on se trouvait toujours en présence de cas défavorables, ne réagissant plus ou pas aux traitements habituels.

GERMES INDISPENSABLES :

Sur les 100 cas relevés le germe responsable était :

— Le colibacille (43 fois) ;

- Le staphylocoque (12 fois) ;
- Le proteus (11 fois) ;
- Le paracolibacille (6 fois) ;
- L'entérocoque (4 fois) ;
- Le pyocyanique (3 fois) ;
- Le tétragène (1 fois) ;
- Enfin 2 germes associés (19 fois).

TRAITEMENT REÇU ANTÉRIEUREMENT.

Comme nous l'avons vu plus haut, un nombre important de malades avaient déjà été traités mais sans résultats :

45 malades avaient reçu du sulfaméthizol ;

26 d'entre eux avaient reçu en plus et toujours sans succès un ou plusieurs antibiotiques : chloramphénicol, streptomycine, pénicilline ou plus rarement tétracycline, sanclomycine.

Six autres avaient été soumis (5 nitro-2 furfurylidène), 1 amino-hydantoïne.

Enfin chez quelques-uns on avait tenté une sulfamidothérapie autre que le sulfaméthizol, ou l'emploi de désinfectants mineurs.

SCHEMAS THÉRAPEUTIQUES UTILISÉS :

Plusieurs schémas thérapeutiques ont été essayés :

1° Au début nous avons prescrit les doses conseillées par les laboratoires SPECIA, c'est-à-dire une dose de charge de 1 g. suivie de doses d'entretien de 0,50 g./jour.

2° Puis encouragé par l'inocuité de ce nouveau sulfamide, nous avons essayé d'augmenter les doses.

Nous avons prescrit alors :

1,50 g./jour le premier ou les deux premiers jours, puis 0,75 g./jour pendant une ou deux semaines.

Une variante de ce 2° schéma est le suivant :

1,50 g./jour le premier jour ;

0,75 g./jour pendant une semaine ;

0,50 g./jour la deuxième semaine.

3° Enfin, sachant que certains auteurs américains avaient été amenés à utiliser des doses beaucoup plus fortes, nous avons voulu savoir si nous avions intérêt à les imiter. Nous avons ainsi été amené à prescrire 1,50 et même 2 g./j. pendant 2 ou 3 jours.

Puis 1 ou 1,50 g./jour pendant les 2 ou 3 jours suivants et 0,75 g./jour pendant 7 jours.

A chaque fois que la dose quotidienne de charge dépassait 1 g. et étant donné que chaque comprimé est dosé à 0,025 g., il nous a paru fastidieux de demander au malade d'avaler 6 ou 8 comprimés les uns derrière les autres. Aussi, avons-nous prescrit, dans ces cas, l'absorption de la dose de charge en 2 fois à seulement 3 ou 4 heures d'intervalle. Dans ces conditions et étant donné la lenteur de l'élimination de la S.M.P. il nous a semblé que la sulfamidémie et la sulfamidurie de charge étaient respectées.

Pour les doses d'entretien, nous avons laissé le malade libre de choisir lui-même les modalités d'absorption, soit toute la dose quotidienne en une fois, soit en doses fragmentées.

Résultats obtenus

I. — GLOBALEMENT.

1° Clinique.

Sur 100 cas nous avons eu 66 guérisons. Parfois très rapide, la guérison survient après 1 ou 2 jours de traitement. Plus souvent les différents signes cliniques s'amendent progressivement en plusieurs jours. Ceci est vraisemblablement dû à la chronicité de la plupart des cas traités. C'est pour cette même raison et afin de confirmer la guérison, que nous avons cru bon de ne pas cesser le traitement trop tôt : les durées moyennes ont été de 10 à 15 jours.

2° Bactériologie :

52 fois la guérison s'accompagnait de stérilisation des urines.
8 fois les urines étaient inchangées.

5 fois il y avait une amélioration bactériologique sans stérilisation vraie.

3° Vérification cystoscopique.

Quelquefois, dans certaines cystites intenses et s'accompagnant d'hématurie, nous avons été amenés à pratiquer une cystoscopie avant et après le traitement. Nous rapporterons deux observations où nous avons pu ainsi voir directement l'action du traitement sulfamidé sur la muqueuse infectée.

OBS. I. — *Mme CO... Eliane*, âgée de 36 ans, présentant des fréquents épisodes de pyélonéphrite, entre dans le service le 11-9-58 pour :

- une hématurie importante;
- la température est à 37°5;
- douleurs du flanc droit;
- signes mictionnels importants;
- Radio et urographies intra-veineuses sont normales;
- l'examen des urines montre la présence de nombreux staphylocoques;

La cystoscopie montre des orifices urétéraux normaux, mais par contre, une vessie rouge et hypercongestive dans son ensemble.

Au total, les examens montrent l'absence de tuberculose, de lithiasse ou de tumeur, et ceci associé à l'aspect de la muqueuse vésicale est en faveur de l'origine infectieuse de l'hématurie.

On la traite par la S.M.P. aux doses suivantes :

1,50 g/jour pendant 2 jours.

1 g/jour pendant les 2 jours suivants,

puis 0,75 g/jour pendant 7 jours et

0,50 g/jour les 7 jours suivants.

L'amélioration clinique se fait progressivement.

A la fin de son traitement, les urines sont stériles.

Une cystoscopie faite le 2-10-59 montre une vessie parfaitement normale.

OBS. II. — *Mme VA... Marguerite*, 53 ans, présente des signes mictionnels importants associés à la présence de filaments et de caillots de sang dans les urines.

Un examen d'urines montre la présence de proteus. Une cystoscopie pratiquée le 26-2-59 montre de nombreuses plaques ecchymotiques et une muqueuse très congestive traduisant l'infection. Par contre les urographies sont normales. On met la malade à la S.M.P. :

1 g/jour pendant 3 jours;

puis 0,50 g/jour pendant 6 jours.

Après une semaine de traitement, la malade va bien. Les urines sont stériles.

Le 12-3-59, la cystoscopie montre une vessie parfaitement normale.

II. — RÉSULTATS EN FONCTION DES GERMES.

Si on examine dans le détail les résultats obtenus, on constate des résultats plus ou moins satisfaisants suivant le germe en cause.

1° *Colibacille*.

Sur 43 infections à colibacille, nous avons constaté 34 guérisons dont 25 avec stérilisation des urines, 4 avec urines seulement améliorées du point de vue bactériologique et 5 inchangées. 5 fois, les résultats thérapeutiques ont été nuls. 4 fois on n'a pas pu noter qu'une amélioration. Un seul de ces échecs a été noté chez un malade atteint d'une infection aiguë sans cause d'entretien.

2° *Proteus*.

Sur 11 infections à proteus, on note :

4 guérisons, dont 3 avec stérilisation des urines ;
3 améliorations ;
4 résultats nuls.

3° *Staphylocoque*.

Sur 12 infections à staphylocoque, nous avons obtenu :

7 guérisons, dont 6 avec stérilisation des urines ;
2 améliorations ;
3 résultats nuls.

4° *Paracolibacille*.

Sur 6 infections, nous avons eu :

5 guérisons, dont 4 avec stérilisation ;
1 amélioration.

5° *Entérocoque*.

Sur 4 infections, 3 guérisons dont 2 avec stérilisation des urines.

1 amélioration.

6° *Tétragène.*

Nous n'avons eu qu'une seule infection à tétragène.

Nous avons obtenu une guérison bactériologique avec cependant persistance de quelques signes mictionnels. Mais il s'agissait d'un cas difficile dans lequel on est en droit de rattacher les signes cliniques à une cause autre que l'infection urinaire. Notons que dans les infections à germes multiples, 3 fois nous avons rencontré le tétragène associé à un autre germe, et à chaque fois nous avons obtenu la guérison tant clinique que bactériologique. Malgré le nombre restreint de cas, il semble donc qu'il s'agisse là d'un germe très sensible à la S.M.P.

7° *Pyocyanique.*

Le pyocyanique semble par contre rebelle à la S.M.P.. Sur 3 cas, nous avons déploré 3 échecs.

8° *Germes associés.*

Enfin 19 fois, il y avait 2 germes en cause associés. Nous avons noté dans ces cas :

- 12 guérisons dont 11 avec stérilisation des urines ;
- 3 améliorations ;
- 3 résultats nuls.

III. — RÉSULTATS EN FONCTION DES DOSES.

Comme nous le disions plus haut, nous avons utilisé trois types de schémas thérapeutiques.

Nous allons voir maintenant quels ont été les résultats obtenus suivant les doses employées :

— A 35 malades, nous avons prescrit la S.M.P. aux doses recommandées par les laboratoires SPECIA, c'est-à-dire 1 g. le premier jour, et 0,50 g. par jour les jours suivants.

Nous avons obtenu 68,5 % de guérisons dont 40 % avec stérilisation des urines.

20 % des malades ont seulement été améliorés.

Dans 11,4 % des cas les résultats ont été nuls.

— A 34 malades nous avons prescrit la S.M.P. selon les schémas suivants :

1,50 g. par jour pendant 1 ou 2 jours en 2 prises, à 3 ou 4 heures d'intervalle, puis 0,75g. par jour pendant 7 ou 14 jours. Ou bien une variante :

1,50 g./jour le premier;
0,75 g./jour pendant 7 jours;
0,50 g./jour les 7 jours suivants.

Nous avons obtenu dans ces conditions :

79,4 % de guérisons dont 61,7 % avec stérilisation des urines.

2,9 % des cas ont été améliorés et on notait 17,6 % de résultats nuls.

— A 21 malades nous avons prescrit des doses beaucoup plus fortes se rapprochant des doses prescrites par certains auteurs américains :

1,50 à 2 g./jour pendant 2 ou 3 jours;
1 à 1,50 g./jour les 2 ou 3 jours suivants;
0,75 g./jour les 7 jours suivants.

Nous avons obtenu :

52,3 % de guérisons dont 38 % avec stérilisation des urines.

19 % des cas ont été améliorés, tandis que 33,3 % des résultats étaient nuls.

DISCUSSION :

On est immédiatement frappé de voir que c'est avec le dernier schéma posologique, c'est-à-dire avec les doses les plus fortes que les résultats sont les moins bons.

Comment expliquer ce paradoxe ?

En fait, il n'est qu'apparent, car les prescriptions n'ont été suivies que dans un nombre restreint de cas.

En effet, à ces doses élevées, les incidents quoique bénins, furent relativement fréquents, entraînant rapidement l'interruption du traitement.

D'autre part, il est vraisemblable qu'un certain nombre de malades ambulatoires, inquiétés par la différence importante entre les doses prescrites par nous-mêmes et celles indiquées sur la notice d'emploi, aient préféré suivre cette dernière.

Nous ne pouvons donc guère tenir compte des résultats obtenus dans ce cas et nous nous contenterons de discuter sur l'opportunité de suivre le schéma posologique 1 ou 2.

Avec le schéma 1 nous avons 68,5 % de guérison clinique avec 40 % de stérilisation des urines, tandis qu'avec le schéma 2 nous obtenons 79,4 % de guérison dont 61,7 % avec stérilisation des urines.

L'utilisation de doses plus importantes représente donc un bénéfice de 10 % sur le plan clinique et 22 % sur le plan bactériologique. Il s'agit donc d'un intérêt non négligeable.

Un deuxième point frappant : 20 % d'amélioration avec le schéma 1 contre 2,9 % avec le schéma II. On est en droit de penser qu'un grand nombre de malades améliorés avec des doses réduites auraient été guéris si, dès le début nous avions « frappé plus fort ».

Il ressort de notre travail personnel qu'il serait intéressant, surtout lorsqu'il s'agit d'infections tenaces et rebelles, d'augmenter un peu les doses conseillées par les laboratoire SPECIA et de donner par exemple :

1,50 g. par jour le premier ou les 2 premiers jours, puis 0,75 g. par jour.

Pour la durée totale du traitement, 10 ou 15 jours nous paraissent une bonne moyenne.

Nous nous sommes cru d'autant plus autorisés à apporter ces quelques variations, qu'à ces doses les incidents sont toujours aussi rares et bénins.

INCIDENTS ET ACCIDENTS.

Chez 13 malades seulement nous avons eu à déplorer quelques incidents.

Etant donné le nombre restreint de cas, nous allons les rapporter brièvement :

OBS. I. — *Mme LE... Marguerite.*

Cystite à colibacille et proteus, existant depuis 6 mois, et rebelle à toutes les thérapeutiques essayées (un antibiogramme pratiqué montre la résistance de ces germes à tous les antibiotiques et sulfamides couramment utilisés; la S.M.P. n'a pas été testée), est traitée par la S.M.P. aux doses de 1 g. le premier jour, puis 0,50 g./jour les jours suivants.

Après 2 jours de traitement, la malade va mieux.

Un examen cyto-bactériologique des urines pratiqué le 8^e jour montre des urines stériles, mais étant donné la ténacité de cette infection, on décide de continuer le traitement quelques jours.

Le 9^e jour : éruption cutanée + adénopathie sous-maxillaire et sous-occipitales accompagnées d'une fièvre légère font porter par son médecin de ville le diagnostic de rubéole. On arrête la S.M.P.

La malade va mieux très rapidement.

Quinze jours après, à l'occasion d'une rechute de son infection urinaire, on remet la malade à la S.M.P. Dès le 2^e jour elle présente une éruption identique à celle qu'elle avait faite.

Il s'agit ici du plus bel exemple d'intolérance que nous ayons eu. C'est la seule fois où nous ayons rencontré une éruption du 9^e jour.

La malade ne présentait aucun antécédent allergique.

OBS. II. — *M. CH... Roger.*

Le premier jour du traitement, léger vertige et quelques mouches volantes, cédant spontanément et sans interrompre le traitement.

OBS. III. — *Mme Gl... Marie-Louise.*

Le 2^e jour du traitement, à la prise du 5^e comprimé, œdème prurigineux à la face et éruption eczématiforme. Arrêt de la S.M.P. On met la malade au phénergan par voie buccale. Le prurit cesse en 48 heures.

Aucune trace d'éruption après une semaine.

Pas d'antécédent allergique connu.

OBS. IV. — *M. ES... Marius.*

1^{er} jour, prurit sans éruption, cédant spontanément et sans arrêter le traitement.

OBS. V. — *M. MA... Gustave.*

Brûlures gastriques, mais une radiographie faite à cette date révèle un ulcus du bulbe duodénal.

OBS. VI. — *M. DA... Marius.*

Céphalée et érythème cutané sans prurit disparaissant spontanément lorsque l'on diminue les doses.

OBS. VII. — *Mlle NI... Lucie.*

Asthénie, vertiges, œdèmes malléolaires cédant spontanément lorsqu'on diminue les doses.

Serait intolérante à de nombreux médicaments.

OBS. VIII. — *Mme DE... Léone.*

A la fin du traitement, température à 38°.

Courbatures, congestion du visage avec œdème des lèvres et éruption généralisée gagnant le visage. Tout ceci cède sans traitement à l'arrêt de la S.M.P.

Pour la première fois, une intolérance survient chez une malade présentant un élément allergique puisqu'il s'agit d'une urticaire.

OBS. IX. — *Mme FI... Catherine.*

Après quelques jours de traitement, prurit et urticaire cédant spontanément à l'arrêt de la S.M.P.

OBS. X. — *Mme CO... Eliane.*

A la fin du traitement : migraine, œdème du visage, selles mastic avec douleurs de l'hypocondre droit, anémie à 3.800.000.

S'agit-il d'une intolérance ou de troubles vésiculaires ? Il est difficile de trancher. La malade aurait déjà fait des épisodes analogues en dehors de toute thérapeutique.

Quant à l'anémie, peut-on l'imputer au traitement sulfamidé ? La malade avait présenté une hématurie assez importante 1 mois et demi plus tôt.

OBS. XI. — *Mme LE... Huguette.*

A la fin du traitement : œdème de la face.

G.R. : 3.900.000.

L'œdème régresse lorsque l'on arrête le traitement.

Cette fois-ci encore, il est difficile de tirer une conclusion quant à l'anémie.

S'agit-il vraiment d'une anémie ?

Peut-on l'imputer à la S.M.P. ?

Les arguments nous manquent.

OBS. XII. — *Mme RE... Eliše.*

Quelques vertiges et nausées cédant spontanément.

OBS. XIII. — *Mme LE... Madeleine.*

Vertiges les 4 premiers jours cédant lorsqu'on diminue les doses.

Nous voyons donc que les incidents que nous avons rencontrés ont tous été bénins, cédant pour la plupart à l'arrêt du sulfamide ou simplement lorsqu'on diminue les doses.

Il ne nous a pas semblé qu'il survenait avec prédilection chez des sujets allergiques. Au contraire, amené à donner à deux eczémateux et un asthmatique invétérés de la S.M.P., ce produit associé alors par prudence à un antihistaminique par voie buccale, a été fort bien supporté.

Les troubles digestifs ont été pratiquement inexistants, même chez des malades présentant une intolérance à de nombreux médicaments.

Pour des raisons d'ordre matériel, nous n'avons malheureusement pas pu suivre la formule sanguine, chez tous les malades. Cet examen a été pratiqué chez 11 d'entre eux. Nous n'avons pas remarqué de variations particulières de la lignée rouge ou blanche.

Chez 2 malades seulement, le nombre des globules rouges (3.800.000 et 3.900.000) était un peu au-dessous de la normale. Mais il est difficile, sans autre preuve, d'accuser la S.M.P. d'en être la cause.

Il est intéressant de noter que chez ces malades présentant pourtant en dehors de leur infection, une affection rénale, nous n'avons jamais eu à déplorer d'anurie ou de cylindrurie.

Nous insistons toujours auprès des malades pour leur faire absorber de grandes quantités de liquides pendant la sulfamidothérapie afin d'augmenter leur diurèse.

Mais il ne faut pas terminer le chapitre des intolérances sans se pencher sur le rapport existant entre la fréquence de celles-ci et les doses absorbées. L'examen du tableau récapitulatif nous permet de voir que les incidents d'intolérance correspondent aux doses importantes de S.M.P.

Ainsi 7 malades sur les 21 recevant la S.M.P. suivant le schéma 3 (doses fortes) ont présenté des troubles d'intolérance, ce qui représente la proportion de 33 %.

Par contre, on ne note que 3 incidents chez les 35 malades soumis au schéma thérapeutique 1 (doses faibles), soit 8 % et 3 autres chez les 34 malades soumis au schéma 2 (doses moyennes), soit 8 % aussi.

CONCLUSION

Après une expérimentation portant sur plus de 100 cas d'infection des voies urinaires pour la plupart chroniques,

rebelles, tenaces et ayant souvent une cause d'entretien, la S.M.P. nous a paru une arme efficace (79,4 % de guérisons avec 67,7 de stérilisations urinaires aux doses favorables) et peu dangereuse (8 % d'incidents bénins) lorsqu'on ne dépasse pas 1,50 g./jour comme dose d'attaque, et 0,75 g./jour comme doses d'entretien, ceci pendant une durée limitée.

TABLEAU RÉCAPITULATIF
PORTANT SUR 100 CAS D'INFECTION URINAIRE
TRAITÉS PAR LA S.M.P.

N° de l'Observ.	Maladie traitée	Germes en cause	Modalités thérapeutiques	Résu. clin.
1 Mme A... Eugénie, 67 ans.	Cystite.	Proteus	(1g) 1 + (0,50) 17 = 9,50 g.	+
2 Mme J... Miche- line, 33 ans.	Rechute d'une pyéloné- phrite au cours d'une grossesse.	Colibacille	(1g) 1 + (0,50g) 7 = 4,50 g.	++
3 Ne... Georgette 69 ans.	Cystite chronique.	Pyocyanique	(1) 1 + (0,50) 7 = 4,50 g.	0
4 Ca... André 38 ans.	Cystite chronique.	Proteus	(1) 1 + (0,50) 14 = 8 g.	0
5 As... Robert 50 ans.	Pyélonéphrite réci- dante.	Paracolibacille tétragènes	(1) 1 + (0,50) 7 = 4,50 g.	++
6 Ri... J.-M. 68 ans.	Cystite (vessie diverti- culaire).	Staphylocoques Proteus	(1) 1 + (0,50) 14 = 8 g.	++
7 La... J.-Claude 20 ans.	Pyélonéphrite.	Colibacilles	(1) 1 + (0,50) 7 = 4,50 g.	++
8 Bo... Suzanne 30 ans.	Pyélonéphrite réci- dante.	Colibacilles	(1) 1 + (0,50) 7 = 8 g.	++
9 Br... Odette	Pyélonéphrite chez une malade porteuse d'une néphrostomie bilaté- rale pour hydroné- phrose.	Colibacilles staphylocoques	(1) 1 + (0,50) 10 = 6 g.	+
10 De... Pierre 72 ans.	Cystite chez un malade porteur d'un néoplas- me de la vessie.	Proteus	(1) 1 + (0,50) 14 = 8 g.	+
11 Br... Odette 26 ans.	Pyélonéphrite réci- dante.	Colibacilles	(1) 1 + (0,50) 14 = 8 g.	++
12 Vi... Adolie 65 ans.	Pyélonéphrite.	Colibacilles	(1) 1 + (0,50) 14 = 8 g.	++

Résultats bactériologiques	Incidents	Observations générales
Disparition du proteus mais apparition de coli.	0	Sonde à demeure pour rétention d'urine chez une dame de 67 ans immobilisée par un infarctus. Le sulfaméthizol utilisé avant la S.M.P. était restée sans action tant cliniquement que bactériologiquement.
+	0	Rechute d'une pyélonéphrite traitée par le sulfaméthizol. Traitement par S.M.P. sûrement trop court.
0	0	Sonde à demeure pour rétention d'urine chez une dame de 69 ans immobilisée par une phlébite du membre inférieur gauche.
0	0	Echec de toutes les thérapeutiques sulfamidées et antibiotiques chez un malade infecté chronique. Ancienne tuberculose urinaire guérie.
++ ? urines claires	0	Venait de recevoir du sulfaméthizol sans succès.
+	0	Très bons résultats si on tient compte qu'il s'agit d'une vessie diverticulaire semblant interdire l'espoir d'une stérilisation complète.
+	0	Il est regrettable de ne pas avoir utilisé des doses plus importantes chez ce malade
++	0	Il montrait la résistance des germes aux sulfamides et à la majorité des antibiotiques.
+	0	Bien qu'il s'agisse d'une malade ayant fait de l'eczéma pendant 25 ans. La S.M.P. a été donnée en même temps qu'un antihistaminique.
0	0	La S.M.P. a été plus efficace que les sulfamides et antibiotiques utilisés jusqu'alors. L'antibiogramme confirme la résistance des germes à la majorité des sulfamides et antibiotiques.
++	0	Difficultés pour stériliser les urines de ce malade qui conserve un résidu de 250 cc. L'antibiogramme montre la résistance des germes à tous les sulfamides et antibiotiques sauf la néomycine et la framycétine.
++	0	Antibiogramme : résistance à tous les sulfamides et antibiotiques. Avait reçu en vain Sulfaméthizol, uraseptine, néomycine, tétracycline, streptomycine, (5 nitro-2 furfuryldène 1 aminohydantoïne).
++	0	Surveillance hématologique effectuée.
++	0	Surveillance hématologique effectuée.

N° de l'Observ.	Maladie traitée	Germes en cause	Modalités thérapeutiques	Résult. clin.
13 Le... Marguerite 26 ans.	Cystite tenace depuis 6 mois.	Colibacille Proteus	(1) 1 + (0,50) 9 = 5,50 g.	++
14 Le... Madeleine 54 ans.	Cystite récidivante (an- cienne tuberculose urinaire guérie).	Colibacille	(1) 1 + (0,50) 14 = 8 g.	+
15 Ro... Armand 80 ans.	Cystite.	Paracolibacille	(1) 1 + (0,50) 10 = 6 g.	++
16 Bi... Berthe 46 ans.	Pyélonéphrite. Rein double à g., pas de rein droit.	Colibacille Staphylocoque	(1) 1 + (0,50) 20 = 11 g.	++
17 Me... Jean 55 ans.	Pyélonéphrite chez un malade ayant un néo- plasme de la vessie.	Entérocoque	(1) 1 + (0,75) 13 = 10,75 g.	+
18 Di... Marcel 41 ans.	Infection surajoutée chez un tuberculeux urinaire.	Tétragène entérocoque	(1) 1 + (0,50) 22 = 12 g.	
19 De... Georgette 55 ans.	Pyélonéphrite récidi- vante.	Colibacille	(1) 1 + (0,50) 8 = 5 g.	++

Résultats bactériolo- giques	Incidents	Observations générales
++	Le 9 ^e jour, éruption cu- tanée + fièvre + adé- nopathie sous-occipi- tale et sous-maxillaire faisant porter Dg de rubéole. Arrêt de S.M.P. 15 jours après à l'occasion d'une rechute de cystite re- prise de S.M.P., le 2 ^e j., éruption analogue. Intolérance certaine. Disparition sponta- née à l'arrêt de S.M.P. pas d'antécédent al- lergique.	Malade chez laquelle aucun traitement en de- hors de la S.M.P. n'avait entraîné d'amélio- ration. Antibiogramme : résistance globale.
0	0 Surveillance hématolo- gique effectuée.	Cystite chronique chez une ancienne tubercu- leuse urinaire avec atteinte vésicale, réagis- sant très peu aux différentes thérapeutiques.
++	0	Guérison spectaculaire d'une cystite apparais- sant chez un vieillard de 80 ans.
++	0	
0	0	Etant donné l'importance du résidu, il semble que toute guérison médicale de l'infection soit vouée à l'échec.
++	0	Infection banale apparue au cours d'un trai- tement anti-tuberculeux par streptomycine. P.A.S. et Rimifon.
++	0	Infection ayant résisté au sulfaméthizol et à la pénicilline, guérie par 9 j. de S.M.P.

N° de l'Observ.	Maladie traitée	Germes en cause	Modalités thérapeutiques	Résul- clin.
20 Ra... Robert 23 ans.	Inf. voies ur. chez un malade ayant une plastie après Tub. U.	Paracolibacille	Pendant 1 mois prend la S.M.P. de façon désordonnée	++
21 Le... Vladimir 60 ans.	Cystite récidivante.	Colibacilles	(1) 1 + (0,75) 7 = 13,75 g.	++
22 Ma... Albert 23 ans.	Cystite chronique chez un rétréci urétral (rétrécissement con- génital).	Colibacille	(1,5) 1 + (0,75) 7 = 13,75 g.	++
23 Ch... Roger 42 ans.	Séquelle d'une pyéloné- phrite déjà traitée.	Staphylocoques blancs	(1) 1 + (0,50) 14 = 8 g.	++
24 Gi... Marcel	Pyélonéphrite réci- dante.	Colibacilles	(1) 1 + (0,50) 14 = 8 g.	++
25 Sa... Victor 57 ans	Cystite après adénomec- tomie.	proteus	(1) 1 + (0,50) 14 = 6 g.	++
26 Pe... Albert 49 ans.	Cystite chez un malade ayant une hypertro- phie prostatique.	staphylocoques blanc	(1) 1 + (0,50) 14 = 8 g.	++
27 Re... Félipo 65 ans.	Cystite après adéno- mectomie.	Entérocoque Colibacille	(1) 1 + (0,50) 10 = 6 g.	0
28 Da... Blanche 56 ans.	Polynéphrite (kyste du rein gauche).	Colibacille	(1) 1 + (0,50) 4 + (0,75) 7 = 15,25 g.	+

Résultats bactériolo- giques	Incidents	Observations générales
	0	Echec des différents antibiotiques utilisés. Antibiogramme : résistance totale.
++	0	Infection ancienne très importante ayant résis- té à 15 jours de pénicillinothérapie.
0	0 Il s'agit d'un asthmati- que à qui on prescrit du phénergan en même temps.	Infection résistant à la plupart des traitements. Il est regrettable que le malade ait inter- rompu son traitement après 8 jours seule- ment, la S.M.P. avait été associée à des injec- tions péri-uréthrales d'hydrocortisone.
++	0 Contrairement aux au- tres sulfamides, la S.M.P. ne provoque aucun trouble diges- tif. 1 ^{er} j. légers verti- ges et mouches vo- lantes.	
0	0	Rechute 8 j. après l'arrêt de la S.M.P. Le sulfa- méthizol utilisé antérieurement avait entraî- né une amélioration moins marquée, suivie elle aussi de récurrence à l'arrêt du traite- ment.
0	0 Surveillance hématolo- gique effectuée.	
++	0 Surveillance hématolo- gique effectuée.	Le sulfaméthizol utilisé antérieurement n'avait pas donné de résultats appréciables.
0	0	Antérieurement le sulfaméthizol et la phényl- azodiamino-pyridine n'avaient pas donné de résultat.
0	0 Surveillance hématolo- gique effectuée.	Amélioration importante après 2 j. de traite- ment, puis recrudescence de tous les signes, peut-être aurait-il mieux valu frapper fort dès le début.

N° de l'Observ.	Maladie traitée	Germes en cause	Modalités thérapeutiques	clin. Résul.
29 Gi... Marie-Louise 67 ans.	Cystite récidivante.	Proteus	(1) 1 puis 0,50	
30 El... Clémentine 61 ans.	Pyélonéphrites fréquentes.	Colibacille	(1,50) 1 + (0,75) 9 = 8,25 g.	++
31 Pe... Adolphe 38 ans.	Pyélonéphrite (rein ectopique).	Colibacille Staphylocoque	(1) 1 + (0,50) 14 = 8 g.	++
32 Su... Georges 67 ans.	Cystite chez un malade porteur d'un adénome prostatique.	Entérocoque	(1) 1 + (0,50) 20 = 11 g.	++
33 Sz... Joseph 28 ans.	Pyélonéphrite chez un ancien lithiasique.	Proteus	(1) 1 + (0,50) 10 = 6 g.	+
34 Ma... Marie. 71 ans.	Cystite.	Staphylocoque blanc	(1) 1 + (0,50) 14 = 8 g.	++
35 De... Pierre 31 ans.	Pyélonéphrite « refroidie ».	?	Interprétation fantaisiste de l'ordonnance (1) 8 + (0,50) 8 = 12 g.	++
36 Du... Victor 27 ans.	Pyélonéphrite subaiguë.	Proteus	(1) 1 + (0,50) 7 = 4,5 g.	++
37 So... Colette	Pyélonéphrite récidivante.	Colibacille	(1) 1 + (0,50) 7 = 4,5 g.	++
38 An... M.-Louise 54 ans.	Pyélonéphrite récidivante.	Colibacille	(1) 1 + (0,50) 7 = 4,5 g.	++

Résultats bactériolo- giques	Incidents	Observations générales
Interrup- tion du traitement	2 ^e j. à la prise du 5 ^e comprimé, œdème prurigineux de la fa- ce et éruption eczé- matiforme, arrêt du traitement + Phéner- gan. Prurit cesse en 48 h. Retour à la nor- male en 1 sem. Pas d'antécédent allergi- que.	
++	0	Traitée auparavant sans succès par sulfamé- thizol et chloramphénicol.
++	0	
++	0 Surveillance hématolo- gique pratiquée.	
+	0	Persistance de douleur sur le trajet de l'ure- tère droit dues vraisemblablement à l'élimi- nation de « sable ».
0	0	Le sulfaméthizol prescrit auparavant était resté sans action.
++	0	Le sulfaméthizol et le bleu de méthylène pres- crits auparavant n'avaient pas apporté de guérison vraie.
++	0	
0	0	Guérison clinique rapide mais on aurait eu in- térêt à frapper plus fort et plus longtemps étant donné les récives fréquentes. Anté- rieurement la malade avait reçu du chlo- ramphénicol qui avait entraîné une amélio- ration immédiate, mais suivie d'une rechute 2 j. après l'arrêt du traitement.
++	0	Les crises de pyélonéphrites ne réagissent plus au sulfaméthizol, la sulfagnanidine, à la pén- cilline, à la streptomycine au chlorampéni- col.

N° de l'Observ.	Maladie traitée	Germes en cause	thérapeutiques Modalités	clin. résul.
39 Ma... Marcel 32 ans.	Pyurie isolée.	Pyocyanique	(1,50) 1+(0,75) 14 = 9 g.	0
40 Fi... Georges 65 ans.	Infection urinaire chez un rétréci urétral avec résidu vésical.	Colibacille	(1) 1 + (0,50) 14 = 8 g. + lavages vésic.	0
41 Po... Francis 59 ans.	Pyélonéphrite gauche + épididymite Dr.	Colibacille	(1,50) 1+(0,75) 14 = 12 g.	++ 0
42 Gu... Remigio 53 ans.	Poussée infectieuse chez un rétréci uré- thral.	Colibacille staphylocoque	(1) 1 + (0,75) 14 + 11,50 g.	++
43 Mu... Monique 27 ans.	Pyélonéphrite réci- dante chez une ma- lade ayant une mal- formation du rein D.	Colibacille	(2) 1 + (1) 18 = 20 g. +lavag. du bassin.	++
44 Le... Madeleine 54 ans.	Cystite récidivante (an- cienne tuberculose urinaire avec atteinte vésicale.	Colibacille	(1,5) 1 + (0,75) 7 (0,50) 7 = 17,25 g.	++
45 Ro... Roger 60 ans.	Pyélonéphrite droite ré- cidivante.	Colibacille	(2) 1 + (1) 5 + (0,75) 8 = 20 g.	++
46 Ro... Henri 71 ans.	Poussée d'infection uri- naire chez un rétréci urétral + épидидy- mite + prost.	Colibacille	(1,50) 2 + (0,75) 7 +(0,50) 7=18,75 g.	++
47 Th... Paul 65 ans.	Cystite.	Colibacille	(1) 1 + (0,75) 14 = 8 g.	++
48 Ca... Arthur 71 ans.	Cystite chez un rétréci urétral.	Entérocoques	(1,50) 1+(0,75) 7+ (0,50) 7 = 17,25 g.	++
49 Fi... Did. 84 ans.	Cystite.	Proteus	(1) 1 + (0,50) 14 = 10,50 g.	++

Résultats bactériologiques	Incidents	Observations générales
0	0	
	0 Bien supporté à l'inverse des autres therap.	Echec aussi des autres sulfamides et antibiotiques utilisés. Echec qui s'explique par l'importance du rétrécissement urétral et du résidu vésical.
++	0	La (5-nitro-2-furfurylidène) 1 aminohydantoïne administrée pendant 15 jours était restée sans action.
++	0	Avait déjà reçu de nombreux traitements sans succès.
++	0	Antérieurement chloramphénicol, streptomycine pénicilline, sulfaméthizol entraînent une amélioration qui cède à l'arrêt du traitement. Antibiogramme : résistance aux sulfamides et antibiotiques. Légère sensibilité à la (5 nitro-2-furfurylidène) 1 amino hydantoïne.
++	0	Sulfaméthizol (5 nitro-2-furfurylidène) 1 aminohydantoïne, pénicilline, streptomycine, restent sans action. A noter qu'il s'agit d'une deuxième cure de S.M.P. Résultats plus satisfaisants que lors de la première cure, les doses sont ici plus importantes.
++	0	
pas d'action sur la prostate et l'épididymite ++	0	
0	Le malade est porteur d'un eczéma des lombes qui reste stationnaire pendant le traitement sulfamidé.	
0	0	Etant donné les séances de dilatations auxquelles on soumet le malade actuellement, il semble vain d'espérer une stérilisation.
? Urines limpides	0	Pour des raisons d'ordre matériel il n'a pas été possible de faire une vérification bactériologique.

N° de l'Observ	Maladie traitée	Germes en cause	Modalités thérapeutiques	Résu clin.
50 Cu... Arthur 52 ans.	Pyélonéphrite.	Colibacille	(1,50) 1+(0,75) 12 = 10,50 g.	++
51 De F... Paul 77 ans.	Infection urinaire chez un malade porteur d'un néo. de prostate.	Colibacille Proteus	(1,50) 1+(0,75) 7+ (0,50) 7 = 17,25 g.	0
52 Le... M.-Jeanne 51 ans.	Cystite.	Colibacille	(1,5) 2+(0,75) 5+ (0,50) 7 = 10,25 g.	++
53 Du... Yonne 36 ans.	Pyélonéphrite droite.	Colibacille	(1,5) 1+(0,75) 7+ (0,50) 7 = 10,25 g.	++
54 Ba... Stéphan	Pyélonéphrite droite.	Colibacille	(1,5) 1 + (0,75) 7 = 6,75 g.	++
55 Le... Adolphe 75 ans.	Cystite chez un malade porteur d'un néo de la prostate.	staphylocoque	(1,5) 1+(0,75) 7+ (0,50) 7 = 10,50 g.	++
56 Le... Jocelyne 24 ans.	Cystite récidivante.	Colibacille	(1,5) 1 + (0,75) 14 = 12 g.	++
57 Vi... Georgette 52 ans.	Cystite récidivante chez une ancienne lithiasique opérée.	Entérocoque Colibacille	(1,5) 2=(0,75) 7+ (0,50) 7 = 18,75 g.	++
58 Ha... Juliette 37 ans.	Pyélonéphrite subaiguë trainante.	Entérocoque Colibacille	(1,5) 1 + (0,75) 19 = 14,25 g.	++
59 Hu... Gabriel 55 ans.	Cystite récidivante.	Staphylocoque Colibacille	(1) 1 + (0,50) 14 = 8 g.	++
60 Ra... Joseph 57 ans.	Infection urinaire chez un lithiasique venant d'être opéré.	Staphylocoque	(1,5) 1 + (0,75) 13 = 11,25 g.	0
61 Es... Marius 65 ans.	Rétention non expliquée + pyurie.	Entérocoque Colibacille	(1,5) 2 + (0,75) 5 = 6,75	0
62 Ma... Gustave 65 ans.	Cystite depuis plusieurs mois.	Paracolibacille	(2) 2+(1) 2+(0,75) 7 = 11,25 g.	++

Résultats bactériologiques	Incidents	Observations générales
++	0	
0	0	Echec de la S.M.P. après échec de nombreux traitements dans une infection entretenue par un néoplasme de la prostate.
++	0	
++	0	
++	0	On continue le traitement une deuxième semaine à raison de 0,50 g. par jour.
++	0	
0	0	Echec de la S.M.P. là où le sulfaméthizol et le chloramphénicol avait déjà échoué.
+	0	Nombreux traitements déjà utilisés restent sans résultat en dehors de la 5 nitro-2-furfurylidène) 1 aminohydantoïne.
++	0	Streptomycine, sulfaméthizol et chloramphénicol utilisés avant la S.M.P. restent sans action.
++	0	
0	0	
0	Prurit sans éruption le 1 ^{er} jour cédant spontanément sans arrêter le traitement.	Pénicilline et streptomycine n'entraînent une amélioration que pendant la durée de leur administration. Chloramphénicol sans action.
++	Brûlures gastriques, mais découverte à cette occasion d'un ulcus du bulbe duodénal.	Auparavant, échec avec streptomycine et (5 nitro-2-furfurylidène) 1 aminohydantoïne ainsi qu'avec le sulfaméthizol qui aurait entraîné en plus de la diarrhée.

N° de l'Observ.	Maladie traitée	Germes en cause	Modalités thérapeutiques	Résul clin.
63 Da... Rodda 69 ans.	Pyurie intense après adénomectomie.	Colibacille	(2) 2+(1) 3+(0,75) 8 = 16,50 g.	0
64 Do... Marius 38 ans.	Pyélonéphrite chez un ancien lithiasique.	Proteus	(2) 3 + (1,50) 3 + (0,75) 8 = 16,50 g.	0
65 Ca... André 38 ans.	Infection urinaire tenace récidivante depuis des années chez un ancien Tub. urinaire.	Staphylocoque	(2) 3 + (1,50) 3 + (0,75) 8 = 16,50 g.	0
66 S... Carmella 39 ans.	Cystite.	Colibacille	(2) 3 + (1,50) 3 + (0,75) 8 = 16,50	++
67 Ni... Lucie 69 ans.	Cystite récidivante chez une ancienne tuberculeuse urinaire.	Colibacille	(2) 3 + (1,50) 3 + (0,75) 8 = 16,75 g.	0
68 De... Léone 47 ans.	Pyélonéphrite.	Entérocoque Paracolibacille	(2) 3 + (1,5) 3 + (0,75) 8 = 16,50 g.	++
69 Fi... Catherine 60 ans.	Infection urinaire chez un malade ayant un rein unique et néphrostomisé.	Staphylocoque	(1,5) 2 + (0,75) 3 10 = 10,50 g.	0
70 Koe... Marcel	Cystite récidivante.	Staphylocoque	(1,5) 3 + (1) 3 + (0,75) 8 = 13,50 g.	+
71 Ri... Suzanne 38 ans.	Paracolibacillose chez une ancienne tub. uri-	Paracolibacille	(1,5) 2 + (0,75) 12 = 12 g.	++
72 Mo... Jean 60 ans.	Cystite après adénomectomie.	Proteus	(2) 2 + (1,5) 2 + (0,75) 10=14,50 g.	0

Résultats bactériolo- giques	Incidents	Observations générales
0	0 Tolérance parfaite mal- gré les fortes doses.	
0	Migraine et érythème cutané sans prurit durant les premiers jours, disparaissent spontanément en di- minuant les doses.	
0	0	Tolérance excellente au cours d'une deuxième cure. Echec dans une infection ancienne et tenace, résistant à toutes les thérapeutiques.
++	0	
0	Asthénie, vertiges, œdè- me malléolaire cédant lorsqu'on diminue les doses.	A résisté à de nombreux autres médicaments en particulier au chloramphénicol. Serait allergique à de nombreux médicaments.
++	Courbatures, T° à 38°. Congestion du visage, œdème des lèvres, éruption généralisée épargnant le visage. Tout ceci cède sans traitement, pas de re- tentissement sanguin.	Il s'agissait ici d'une malade allergique (urti- caire), c'est la première fois que des inci- dents surviennent chez un sujet ayant une diathèse allergique.
0	Urticaire + prurit cé- dant à l'arrêt du trai- tement.	Les traitements essayés ultérieurement ne se sont pas révélés plus efficaces.
0	0	Antérieurement le sulfaméthizol, la dihydro- bi-pénicilline et le chloramphénicol étaient restés sans action.
++	0	
0	0	La (5-nitro-2-furfurylidène) 1 aminohydantoïne utilisée après, apporte une amélioration mais sans stériliser les urines.

N° de l'Observ.	Maladie traitée	Germes en cause	Modalités thérapeutiques	Résu clin.
73 Ex... Lucienne 49 ans.	Cystite.	Staphylocoque	(1,5) 2 + (1) 2 + (0,75) 10 = 12,5 g.	++
74 De... Jules 56 ans.	Pyélonéphrite.	Entérocoque colibacille	(2) 3 + (1,5) 3 + (0,75) 10 = 18 g.	++
75 Cm... Frédéric 80 ans.	Pyélonéphrite chez un lithiasique.	Staphylocoque	(1,5) 2 + (0,75) 12 = 12 g.	+
76 Ma... Gustave 65 ans.	Cystite.	Colibacille	(1,5) 2 + (0,75) 12 = 12 g.	++
77 Co... Eilane 36 ans.	Pyélonéphrite réci- dante + cystite con- firmée par cystosco- pie.	Staphylocoque	(1,5)+(1) 2+(0,75) 7+(0,50) 7=13,75g	++
78 Gu... Pierre 55 ans.	Pyélonéphrite + uré- thrite.	Colibacille	(1,5) 2 + (1) 2 + (0,75) 10=12,50 g.	++
79 Be... Ernest 62 ans.	Prostatite + cystite.	Colibacille	(2) 2 + (1,5) 2 + (0,75) 12 = 14 g.	0
80 Pr... Micheline 30 ans.	Cystite récidivante.	Staphylocoque Entérocoque	(2) 1 + (1) 1 + (0,75) 12 = 12 g.	++
81 Le... Huguette 28 ans.	Pyélonéphrite.	Colibacille	(1,5) 2 + (0,75) 12 = 12 g.	++
82 Re... Elise 58 ans.	Pyélonéphrite.	Entérocoque tétragène	(2) 2 + (1,5) 2 + (0,75) 7 = 12,25 g.	++
83 Ha... Jeanne 22 ans.	Cystite récidivante.	Paracolibacille	(1,5) 1 + (0,75) 10 = 10,5 g.	+
84 Ca... Marthe 44 ans.	Cystite récidivante.	Colibacille	(2) 2 + (1,5) 2 + (0,75) 8 = 13 g.	+

Résultats bactériolo- giques	Incidents	Observations générales
++	0	
++	0	
0	0	La (5 nitro-2-furfurylidène) 1 aminohydantoïne n'agit pas mieux.
++	0	Résultats nuls avec le sulfaméthizol et la (5 nitro-2-furfurylidène) 1 aminohydantoïne essayés avant.
++ Cystosc.	Migraine, œdème du vi- sage, selles mastic, douleurs de l'hypo- condre Dr. G.R. 3.800.000.	S'agit-il d'intolérance ou de troubles vésicu- laires ou hépatiques ? Episodes analogues en dehors de toute thérapeutique. L'anémie peut-elle être considérée comme séquelle de l'hématurie que la malade a faite 1 mois et demi plus tôt ?
+	0	L'antibiogramme montrait la résistance des germes à tous les antibiotiques, sauf la néo- mycine et la streptomycine.
0	0	Avait reçu sans succès sulfaguandine, sanclo- mycine, chloramphénicol.
0		Guérison clinique d'une cystite récidivante ayant déjà épuisé tout l'arsenal thérapeu- tique.
++	Œdème de la face. G.R. 3.900.000.	
++	Quelques vertiges et nausées cédant spon- tanément à l'arrêt du traitement.	
Refuse sondage	0	Avait reçu sans succès pénicilline, auréomy- cine, tétracycline, sulfaméthizol.
+	0	

N° de l'Observ.	Maladie traitée	Germes en cause	Modalités thérapeutiques	Résultat clin.
85 Da... Yonne 40 ans.	Pyélonéphrite « refroidie » par chloramphénicol.	Staphylocoque blanc	(1,5) 2 + (0,75) 8 13 g.	++
86 Fr... Renée 38 ans.	Cystite.	Tétragène	(1,5) 2 + (2) + (0,75) 10 = 14,50 g.	0
87 Le... Madeleine 55 ans.	Cystite à répétition dans une ancienne tub. urin.	Colibacille	(2) 2 + (1,5) 2 + (0,75) 10 = 14,50 g.	+
88 Ri... Hélène 56 ans.	Infection urinaire chez une ancienne lithiasique.	Pyocyanique	(2) 2 + (1,5) 2 + (0,75) 5 = 10,75 g.	0
89 Ga... Annette 64 ans.	Pyélonéphrite récidivante.	Colibacille	(1,5) 2 + (0,75) 10 = 10,5 g.	++
90 Ri... Jeanne 32 ans.	Pyélonéphrite récidivante.	Paracolibacille	(1,5) 2 + (0,75) 12 = 12 g.	++
91 Ba... Louise 36 ans.	Pyélonéphrite.	Entérocoque Colibacille	(1,5) 2 + (0,75) 10 = 10,5 g.	+
92 G.M. Esther 28 ans.	Cystite.	Colibacille	(1,5) 2 + (0,75) 10 = 10,5 g.	++
93 Va... Marguerite 50 ans.	Cystite chronique.	Colibacille	(1,5) 2 + (0,75) 8 = 10,5 g.	++
94 La... Marguerite 53 ans.	Cystite chronique.	Colibacille	(1,5) 2 + (0,75) 8 = 9 g.	++
95 Pa... Geneviève 39 ans.	Pyélonéphrite récidivante.	Colibacille	(2) 2 + (0,75) 12 = 13 g.	++
96 Me... Hélène 26 ans.	Pyélonéphrite récidivante.	Colibacille	(2) 2 + (0,75) 12 = 13 g.	++
97 Va... Jeanne 68 ans.	Infection urinaire récidivante chez une ancienne lithiasique.	Colibacille	(1,5) 2 + (0,75) 12 = 12 g.	++
98 Va... Marguerite 53 ans.	Cystite.	Proteus	(1) 3 + (0,50) 6 = 6 g.	++

Résultats bactériologiques	Incidents	Observations générales
++	0	Le chloramphénicol utilisé avant n'avait apporté qu'une amélioration des signes cliniques sans stérilisation des urines.
++	0	
0	Vertiges les 4 premiers jours, disparaissant quand on diminue les doses.	3 ^e cure, résultats moins brillants que lors de la 2 ^e cure et superposable à la première. Cependant, la S.M.P. agit mieux que les autres traitements.
0	Vérification hématologique. 0	
++	0	
++	0	Deuxième cure.
+	0	
+	0	Avait résisté au sulfaméthizol.
++	0	
++	0	Avait résisté au sulfaméthizol.
++	0	Avait résisté antérieurement au sulfaméthizol et au chloramphénicol.
++	0	Clinique et antibiogramme montrent une résistance à la plupart des antibiotiques.
++	0	
++ V. Cystoscopique		

N° de l'Observ.	Maladie traitée	Germes en cause	Modalités thérapeutiques	Résul. clin.
99 Ta... François 66 ans.	Cystite après interven- tion sur papillome végétant de la vessie.	Colibacille	(1,5) 2 + (0,75) 14 = 13,5 g.	++
100 Fr... Marie 62 ans.	Cystite récidivante.	Colibacille	(1,5) 2 + (0,75) 8 = 9 g.	++

QUATRIEME PARTIE

COMPARAISON ENTRE LES RESULTATS DES DIFFERENTS AUTEURS

Schémas thérapeutiques

Les différents auteurs ayant utilisé la S.M.P. dans les infections urinaires ou autres, l'ont prescrit selon les posologies suivantes :

- 2 g./jour.
- 2 g. le premier jour,
1 g./jour les jours suivants.
- 2 g./jour le premier,
0,50 g./jour les jours suivants.
- 2 g./jour, puis,
diminuer les doses lorsque la température baisse.
- 1 g. le premier jour,
0,50 g./jour les jours suivants.
- 1 g./jour.
- 2 à 4 g./jour.
- 375 mg. à 3 g./jour.

Résultats obtenus

Tous les auteurs ayant utilisé la S.M.P. dans les infections urinaires la considèrent comme une arme thérapeutique intéressante.

Certains donnent des chiffres précis. Parmi ceux-ci relevons en quelques-uns :

— FRISK et WASSEN ayant traité 22 pyélonéphrites rapportent 10 stérilisations urinaires et 7 améliorations [24].

— HERROLD et KARABATSOS [32] obtiennent 10 réponses favorables sur 20 cas de pyurie et d'infections urinaires aiguës.

Par contre, échec dans les infections chroniques réfractaires à d'autres sulfamides et antibiotiques. Ceci est en contradiction complète avec nos propres résultats.

— Pour BEEUWKES et de VRIES [3], qui ont traité 22 cas de cystopyélonéphrite, ils obtiennent la stérilisation des urines à chaque fois que la concentration urinaire de la S.M.P. atteint 200 mg. p. mille.

— PRLINA, DAHLEN et BISCHOFF [59] obtiennent 75 % de réponses cliniques satisfaisantes avec disparition chez 2 malades du bacille pyocyanique.

— HANSLIK et POPPE [28] rapportent 74 % de résultats positifs.

— SAARIALHO [69], dans une étude faite sur 36 cas provoqués par 44 souches bactériennes différentes rapporte 48 % de résultats très satisfaisants et 26 % d'améliorations avec 58 % de résultats favorables dans les infections aiguës contre 33 % dans les infections chroniques.

— GRIEBLE et JACKSON [27] ont eu 80 % de réponses cliniques satisfaisantes dans les infections aiguës et 24 % dans les infections chroniques.

Incidents — Accidents

Une revue générale sur l'utilisation de la S.M.P. nous permet de constater que la plupart des auteurs le considèrent comme fort bien toléré, ne donnant que de rares incidents.

Ces derniers sont essentiellement des réactions cutanées, parfois des vertiges ou des céphalées. Ils ne notent ni retentissement rénal, ni retentissement hématologique.

Cependant, certains auteurs, tout en reconnaissant l'innocuité habituelle de ce nouveau sulfamide, ont constaté quelques accidents plus graves qu'ils imputent à la S.M.P. et que nous rapporterons intégralement.

Ainsi nous avons relevé :

— un cas d'urticaire prolongé (l'auteur fait un rapprochement avec les réactions observées dans la pénicillothérapie.

— 3 cas d'irritations tubulaires rénales.

— Une observation de réactions généralisées allergiques avec température, rash maculo-papulaire disséminé, leucopénie et hépatite aiguë chez un noir de 68 ans [77]. Traité par prédnisone, chloramphénicol et streptomycine, on observe une amélioration rapide.

— Un cas d'anémie;

— deux cas de thrombopénie [76];

— une leucopénie [76].

— KELLERMEYER, TARLOV, SCHRIER et ALVING pensent que la S.M.P. fait partie d'un groupe de médicaments (aspirine, furoxone, furadantine, azulfidine) capables d'hémolyser les érythrocytes déficients en deshydrogénase glucose 6-phosphate (sensibilisé à la primaquine).

Cette déficiense s'observerait surtout chez les noirs et certains groupements ethniques [40].

— Enfin BLANCHARD et HERTENS [9] rapportent 3 cas de myocardite interstitielle aiguë d'hypersensibilité médicamenteuse, chez des malades ayant reçu au cours de leur traitement de la S.M.P. qui serait l'agent responsable des troubles constatés pendant l'évolution et à l'autopsie (1).

Plusieurs auteurs rappellent que les accidents sont proportionnels aux doses absorbées [46]. Ainsi LINDSAY, PRLINA, BISCHOFF et BECKER notent 0,66 % de réactions toxiques parmi les 30 malades recevant 0,5 g./jour contre 23,7 % parmi les 55 malades recevant 1 g. ou plus par jour.

Enfin, avant de clore le chapitre des accidents, notons que certains auteurs ont préconisé le traitement de ceux-ci par le gel d'A.C.T.H. et la prednisone.

(1) Alors que notre travail était déjà sous presse, nous avons pris connaissance d'un article de MARMINTON (*Canadian Med. Ass. J.*, 1959, 80, 9, p. 750) rappelant qu'une enquête importante a permis d'affirmer que 44 % des sujets traités par les sulfamides durant les 30 jours précédant le décès, sont porteurs de myocardites interstitielles, quelle que soit la cause directe de la mort. Ces réactions seraient réversibles et tradMetaient une hypersensibilisation et non une réaction toxique.

CONCLUSIONS

L'étude expérimentale de la S.M.P. nous a montré que son absorption ainsi que sa diffusion sanguine étaient rapides. La répartition tissulaire homogène de ce médicament s'accompagne d'une acétylation faible et d'une excrétion urinaire lente sous la forme libre. Ces qualités, jointes à une cristallurie rare aux doses thérapeutiques, une toxicité faible et un spectre bactérien étendu, permettaient d'en envisager un emploi facile et sûr que vint confirmer la clinique.

*
**

Les premières applications cliniques de ce sulfamide révélèrent la fidèle reproduction des faits constatés chez l'animal et nombreux sont les chapitres de la pathologie où son emploi fut suivi de succès. Actif à des doses faibles, en général bien toléré, il est venu compléter la liste des sulfamides et antibiotiques antérieurement utilisés.

*
**

Nos observations personnelles ont porté sur 100 cas d'infections urinaires. A ce sujet nos résultats confirment en grande partie les résultats des autres auteurs.

Les germes responsables étaient le colibacille, le paracolibacille, le proteus, le staphylocoque, l'entérocoque, le tétragène, le pyocyanique ou plusieurs germes associés.

Après avoir essayé plusieurs schémas posologiques, nous avons constaté que nous obtenions les résultats les plus favorables avec 1,5 g. par jour pendant les 2 premiers jours, puis 0,75 g. par jour pendant 8 à 13 jours.

A ces doses nous avons eu 79,4 % de guérison dont 61,7 % avec stérilisation des urines.

Aux mêmes doses, nous n'avons noté que 8 % d'incidents bénins n'ayant entraîné l'interruption du traitement que dans la moitié des cas, et régressant alors spontanément. Nous n'avons jamais eu à déplorer de cristallurie ou de troubles digestifs. Il s'agissait toujours de réactions allergiques à type d'éruption cutanée souvent prurigineuse. Cependant nous ne pouvons pas affirmer que ces réactions survenaient surtout chez des malades allergiques connus. Au contraire, amenés à prescrire la S.M.P. chez quelques asthmatiques ou eczémateux, nous avons remarqué qu'elle était fort bien tolérée. Dans ces cas nous avons pris soin de l'associer à un anti-histaminique par voie buccale.

Cependant rappelons que quelques auteurs ont rapporté de rares cas d'accidents plus graves.

*
**

Les deux précautions que nous avons prises étaient les suivantes :

— d'une part, nous avons demandé aux malades d'absorber de grandes quantités de liquide afin d'augmenter la diurèse ;

— d'autre part, nous avons essayé, malgré les difficultés matérielles de surveiller la formule sanguine au moins à chaque fois que nous prescrivions des traitements prolongés ou à fortes doses.

*
**

Les modalités d'administration de la S.M.P. sont celles de toute sulfamidothérapie et même de toute antibiothérapie.

Il faut frapper fort mais peu longtemps et peu souvent, sans oublier que l'on manie une arme efficace, précieuse, mais non sans danger. Des doses trop faibles, trop longtemps ou trop souvent répétées risquent de favoriser pour la S.M.P. comme pour tout autre sulfamide ou antibiotique, outre des troubles d'intolérance, l'apparition de souches résistantes. Elles décapitent et refroidissent l'infection sans la supprimer.

*
**

Ces résultats observés dans un service de chirurgie urinaire, sur 100 malades ayant, rappelons-le, une infection ancienne,

récidivante, rebelle à la plupart des traitements, et dans plus de la moitié des cas entretenue par une cause organique, permettent les plus grands espoirs sur cette nouvelle sulfamidothérapie.

Donc, la sulfaméthopyrazine constitue une arme nouvelle, efficace dont le vaste spectre antibactérien, la grande diffusion tissulaire, la faible toxicité permettent une utilisation clinique large et polyvalente.

Vu : *Le Président* :

Signé : B. FEY.

Vu : *Le Doyen* :

Signé : L. BINET.

Vu et permis d'imprimer.

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : Jean SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANDERSON G.W. — Medicinal Chemistry 1, 1-150 C.M. Sutton. Edit. Willey and Sons, London.
2. BARON P., DUBARRY B., GACHLINGER H., WOLFROMM M., MARTIN Y. — *Vie Médicale* 1953, 32, 121-145.
3. BEEUWKES H., DE VRIES H. — *Praxis* 1958, 21, 522.
4. BELL B.M., IRONS G.W. et FURT W.E. — *The New England J. Med.* 1958, 259, 585.
5. BELL B.M., SPYHALSKI K.H. et DAVIES D.S. — Cité par ROEPKE.
6. BELL B.M. — Cité par ROEPKE.
7. BIETTI G.B. et LANZIERI M. — *Revue Int. du Trachome* 1957, 3, 270-87.
8. BIETTI G.B. — *Bull. Org. Mond. Santé*, 1957, 16, 5, 975-94.
9. BLANCHARD A.J., HERTENS G.A. — *Canadian Med. Ass. J.* 1958, 79, 8, 630.
10. BLUEFARB S., WALIK S., GECHT M.L. — *Chicago Derm. Soc. Arch. Derm.* 1958, 77, 5, 607.
11. BOGER W.P., STRICKLAND C.S., GYLFE J.M. — *Antibiotic Med. and Clin. Therapy* 1956, 3, 378-87.
12. BRATTON A.C., MARSHALL E.K. — *J. Biol. Chem.* 1939, 128, 537.
13. CARRERE L., SUIRRE A. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1956, 96, 2, 187-91.
14. CARROLL G. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1957, 69, 3, 395-8.
15. CHABERT Y., WOLFROMM R., RICHET G., COUVELAIRE R. — *P.M.* 1956, 64, 91, 2099.
16. CLAPPER W.E. et PLANK L.E. — *Antibiotics and Chemotherapy*, 1958, 8, 9, 461-5.
17. CLARK J.H., ENGLISH J.P., JANSEN G.R., MARSON H.W., ROGERS M.M., TAFT W.E. — Cité par ROEPKE.
18. COTTIER P., SRAUSAK A., HITBOLD P. — *Sweiz Med. Wschr*, 1958, 19, 463.
19. DAESCHNER C.W., CLARK J.L., YON E.M. — *J. Mediatr.* 1957, 50, 531-51 in *Abstr. Worl Med.* 1957, 22, 5, 341.
20. DENNIG H., WALTZ H. — *Med. Klin* 1958, 11, 419.
- 20a. DOMAGK G. — *Deut. Med. Wochschr*, 1935, 61, 250-53.
21. DUREL P. — J.B. Bailliére et fils, Paris 1940.
22. FINLAND M., JONES W.F., ZIAI M. et CHERRICK G.R. — *American J. Med. Sci.* 1957, 234-5, 505-6.

23. FOERSTER D.K., MARTIN W.J., MCGUCKLIN X.F., NICHOLS D.R. — *Proc. Staff Meeting Mayo Clinic* 1956, 31, 678.
24. FRISK A.R., WASSEN A. — *Antibiotics Annals* 1956-57, N.Y. *Medical Encyclopedia, Inc.* 1957, 424-27.
25. GILES C., SHUTTLEWORTH E.M. — *J. Clin. Path.* 1958, 11, 2, 185-89.
26. GODAIL G. — *Thèse Montpellier* 1958.
27. GRIEBLE H.G., JACKSON G.G. — *New England J. Med.* 1958, 258, 1, 1-6.
28. HANSLIK L., POPPE A. — *Münch. Med. Wschr.* 1958, 44, 1704-5.
29. HARRIS A.P.P., RILEY H.D., KNIGHT V. — *Arch. J. Int. Med.* 1957, 100, 5, 701-8.
30. HASCHEK H., EHRENRECH R. — *Wiener Med. Wschr.* 1958, 9, 197.
31. HAWKING F., LAWRENCE J.S. — 1950, *The Sulfonamides* : 88 Lewis Ltd, London, England.
32. HERROLD R.D., KARABATSOS N. — T. à p. extr. de *Amer. Urological Ass.*, 29-8-1957.
33. JACKSON G.G. — *The practitioner*, 1958, 181, 345-9.
34. JACKSON G.G., GRIEBLE H.G. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1957, 69, 3, 493-500.
35. JAVELIER A. — *Semaine des Hôpitaux*, 1958, 9, 942-3.
36. JEFFERSON J. — *Brit. Med. J.* 1958, 5090, 209-10.
37. JONES W.F., FINLAND M. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1957, 69, 3, 473-84.
38. JONES W.F., ZIAI M., CHERRICK G.R., FINLAND M. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1957, 95, 4, 642-5.
39. KASS E.H. — *Trans. Assoc. Am. Physicians*, 1956, 56, 53-56.
40. KELLERMEYER R.W., TARLOV A.R., SCHRIER, S.L., ALVING A.S. — *J. Lab. et Clin. Med.* 1958, 52, 5, 827-28.
41. KOCH H. — *Arch. Klin. exp. Derm.* 1957, 205, in *Rev. Med. and Veterinary Microbiology* 1958, 3, 1, 9.
42. KUCK N.A. — Cité par ROPKE.
43. LAGRUE G. — *Vie Médicale* 1955, 36, 8, 915.
44. LEHR D. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1957, 69, 417-47.
45. LEPPER N.H., SIMON A.J., MARIENFELD C.J. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1957, 69, 3, 485-92.
- 45a. LESPAGNOL A. — *Lille Médical* 1958, 3, N° spécial.
46. LINDSAY D.G., PRLINA J., BISCHOFF A.J., BECKER S.W. — *A.M.A. Arch. Derm.* 1958, 78, 3, 299-303.
47. LITCHFIELD J.T. — XX^e Congrès International Physiologie, Bruxelles 1956.
48. LONG P.H. et 31 coll. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1957, 69, 3, 377-524.
- 48a. MIETZSCH et KLARER. — Cité par Tréfouel.
49. MAREN T.H., MAYER E. — Cité par Griebel et Jackson.
50. MORIN M., NENNA A. — *La Revue du Praticien* 1958, 8, 30, 3419-444.

- 50a. NEIPP L., MAYER R.L. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1957, 69, 448-456.
51. NEIPP L., PADOWETZ W., SACKMANN W., TRIPOD J. — *Sch. Med. Woch.* 1958, 35, 858-863.
52. NEIPP L., PADOWETZ W., SACKMANN W., TRIPOD J. — *Sch. Med. Woch.* 1958, 34, 835-39.
53. NICHOLS R.L. et FINLAND M. — *J. Lab. Clin. Med.* 1957, 49, 410-21.
54. NICHOLS R.L., JONES Jr., FINLAND M. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1956, 92, 637-40.
55. PAREKH J.G., ADIGA M.L., GOGATE A.N., APTE N.V., INDIAN J.M. — *Sc.* 1958, 12, 427-33.
Cité dans *J.A.M.A.* 168, 1799.
56. PERRY H.O., WINKELMANN R.K. — *Proc. Staff Meetings of the Mayo Clinic* 1958, 33, 7, 164-5.
57. PERRY H.O., WINKELMANN R.K. — *T. à p. ext. du Meeting of Amer. Med. Ass. San Francisco*, 27-6-58.
- 57a. PILLET. — *Guide Clinique d'Urologie*.
58. PREZIOSI P. — *La Riforma Medica* 1958, 29, 825.
59. PRLINA I.M., DAHLEN G.P., BISCHOFF A.J. — *Antibiotic Med. and Clin. Ther.* 1958, 5, 242-250.
60. PRYLES, FINLAND D. — *Amer. J. Med. Sciences* 1958, 235, 555-561.
61. RAVINA A. — *P. M.* 1958, 66, 1595-96.
62. REID R.D., ANDERSON D.T. — *Science*, 1946, 103, 454-55.
63. RENTCHNICK P. — *Schweiz. Med. Wschr.* 1958, 15, 362.
64. RENTCHNICK P. — *Concours Médical*, 1958, 20, 2455.
65. ROEPKE R.R., MAREN T.H., MAYER E. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1957, 69, 3, 457-72.
66. ROSS S., AHRENS W.E., ZAREMBA E.A. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1957, 69, 501-8.
67. RUIZ-SANCHEZ F., RUIZ-SANCHEZ A., ACEVES R., GRANDA E.I. — *Antibiotic Med. and Clin. Ther.* 1958, 5, 437-44.
68. RUSBY N.L. — *The practitioner* 1958, 181, 686-92.
69. SAARIALHO M. — *Duodécion*, 1957, 73, 705.
70. SAVOURET J. — *Concours Médical*, 1954, 76, 37, 3347.
71. SCHOOG N. — *Arzeim Frschg.* 1958, 4, 197.
72. SCHULTZ I., FRANK P.F. — *Amer. J. Med. Sci.* 1958, 236, 779-85.
- 72a. SECRETAN. — *Gazette Médicale*, 1954, 81, 331.
73. SHETH U.K., KULKARNI B.J., KAMATH P. — *Antibiotic Med. and Clin. Ther.* 1958, 5, 604-608.
74. SPARR R.A., PRITCHARD J.A. — *Obstetrics and gynecology N.Y.*, 1958, 12, 131-134.
75. SOHIER M.R. — *J. de Méd. de Lyon* 1959, 936, 38-39.
76. SONWARTÉ N.J., NORTON W.S. — *J.A.M.A.* 1958, 167, 457.
- 76a. THIVOLET J., CHARRAT J., PELLERAT J. — *Revue Lyonnaise de Médecine*, 1958, 7, 1087-1088..
77. TISDALE W.A. — *The New England J. of Med.* 1958, 258, 687-690.

78. TREFOUEL J. — *Expos. Ann. Bioch. Med.* 1945, 247-63.
- 78a. TREFOUEL J., TREFOUEL J. Mmc, NITTI J., BOVET F., BOVET D.
— *Compte-rendu Soc. Biol.* 1935, 120, 756-58.
- 78b. TRUC E., HENRIET R., POUS J.P. TARBOURIECH J., VIDAL A. —
P. M. 1957, 67, 500.
79. VELASCO-JOVEN E.A., DOMINGO P. — *T. à p. extr. J. Philippine
Med. Ass.* 1957, août.
80. VINNICOMBE J. — *Antibiotic Med. and. Clin. Ther.* 1958, 5,
474-476.
81. WALKER N.F. et HAMBURGER M. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1957,
69, 509-20.
82. WATSON A.J. — *The British Med. J.* 1958, 5077, 1004.
83. WEIHL C. — *Antibiotic Med. and Clin. Ther.* 1958, 5, 173-181.
84. WHITE H.J., WADSWORTH B.C., REDIN G.S., GENTILE A.J. —
Antibiotics and Chemotherapy, 1952, 2, 659.
85. ZELLER I. — *El Dia Medico*, 1958, 55, 2081-2082.
86. ZIAI M., FINLAND M. — *New England J. Med.* 1957, 257, 1180-1.
87. ZIKRIA B.A., LASAGNA L., McCANN W.P. — *Bull. John Hopkins
Hosp.* 1958, 103, 117-24.

TABLE DES MATIERES

<i>Introduction</i>	1
<i>Historique</i>	3

PREMIÈRE PARTIE

<i>Etude pharmacodynamique et expérimentale de la S.M.P.</i>	7
Propriétés physico-chimiques du P. aminobenzène sulfamido-3 méthoxy-6 pyridazine	7
Découverte	7
Propriétés physico-chimiques	7
Pharmacodynamie expérimentale	10
Absorption	10
Circulation	11
Passage dans les tissus et le L.C.R.	14
Elimination rénale	16
Toxicité	18
Activité microbienne expérimentale	20
La S.M.P. en clinique	22
Absorption	22
Sulfamidémie	23
Passage dans les tissus et le L.C.R.	28
Elimination rénale	29
Toxicité	32
Activité thérapeutique	34

DEUXIÈME PARTIE

<i>Les infections urinaires</i>	37
---------------------------------------	----

TROISIÈME PARTIE

<i>Etude personnelle portant sur 100 cas d'infection urinaire traités par la S.M.P.</i>	41
Résultats obtenus	43
Tableau récapitulatif sur 100 cas d'infection urinaire traités par le S.M.P.	53

QUATRIÈME PARTIE

<i>Comparaison entre les résultats des différents auteurs</i>	75
Schémas thérapeutiques	75
Résultats obtenus	75
Incidents-Accidents	76
<i>Conclusions</i>	79
<i>Bibliographie</i>	83

100